

INNOVATÍV GYÓGYSZEREK KUTATÁSÁRA IRÁNYULÓ NEMZETI TECHNOLÓGIAI PLATFORM

Gyógyszerhatásosság munkaértekezlet, Összefoglaló jelentés

Prof. Dr. Ferdinandy Péter,
Szegedi Tudományegyetem és Pharmahungary™ Csoport

Prof. Dr. Szilvássy Zoltán,
Debreceni Egyetem

Dr. Fodor Eszter,
Sanofi-Aventis Zrt.

2008 December

Tartalomjegyzék:

Vezetői összefoglaló	4
Bevezetés	6
Gyógyszerhatásosság a hatósági engedélyezés szemszögéből.....	8
Milyen tényezők, kutatási eredmények hoztak forradalmi változást a gyógyszerkutatásban, gyógyszerfejlesztésben?	8
Ki ítéli meg az új gyógyszerek hatásosságát?	8
Összefoglalva, a hatóság szemszögéből a gyógyszerhatásosság vizsgálatában a következő főbb feladatokat megoldására kell törekedni:.....	10
Biomarkerek szerepe a gyógyszerhatásosság vizsgálatában.....	11
Originális gyógyszerfejlesztés: kismolekulák	13
A klinikai kutatás a gyógyszerkutatás kezdete és vége.....	13
Felfedező kutatás:	13
Originális gyógyszerfejlesztés: rekombináns gyógyszerek.....	16
A termékek minőségvizsgálata, azon belül a szerkezet-meghatározás dilemmái.	16
Új trendek a biogógyszergyártásban	17
Kell-e Magyarországon rekombináns biogógyszergyártás?	18
Hogyan lehet elősegíteni a rekombináns biogógyszergyártás megerősödését Magyarországon?	18
Főbb gyógyszerhatástani irányok a hazai gyógyszerfejlesztésben	19
Légzőrendszerre ható gyógyszerjelöltek hatásossága.....	19
Neuro-immunmoduláns gyógyszerek hatásosságának kutatása.....	22
Hazai tudásintenzív kis és középvállalatok (KKV-k) szerepe a gyógyszerhatásosság kutatásában	25
Egyetemközeli spin-off cégek a gyógyszeriparban	26
Egyetem közeli spin-off vállalkozások és a tudás alapú gazdaság	26
Közép-kelet Európában Magyarország egyedülálló lehetőségei a K+F szektorban:.....	26
Jelenlegi akadályok a hazai K+F innováció fellendülésében.....	28
Megoldási lehetőségek a hazai gyógyszeripari K+F innováció fellendüléséhez és a KKV szektor megerősödéséhez	29

Gyógyszeripari klaszter kezdeményezések szerepe a hazai gyógyszerhatásosság kutatásában	30
Az EU versenyképességi pólus program koncepciója:.....	30
A klaszter képzés alapvető elemei.....	31

Vezetői összefoglaló

Az EU Innovatív Medicine Initiative szervezete az EU tagországok gyógyszeripari versenyképességének növelését tűzte ki célul, hogy 2010-re Európa versenyképesebb és a legdinamikusabban fejlődő tudás alapú gazdaság legyen. Ezzel összhangban megalakult a hazai gyógyszeripari platform a hazai gyógyszergyártók, egyetemi/akadémiai szféra, gyógyszer és biotechnológiai kis és középvállalatok, és betegszervezetek részvételével. A platform **célja, hogy a hazai innovatív gyógyszerfejlesztés versenyképességi akadályait, feltárja, és a gyógyszerfejlesztési folyamatok szűk keresztmetszeteinek megszüntetésére megoldási javaslatot tegyen.** Ezen belül, a gyógyszerhatásosság kérdésével, mint kiemelt témakörrel foglalkozott a platform egy specializált munkaértekezlet keretében, ahol külön témakörökre osztva megvitatásra került a gyógyszerek hatásosságának hatósági értékelése, a biomarkerek jelentősége, az originális kismolekulák fejlesztése, a rekombináns gyógyszerek fejlesztése, egyes hatástani irányok a hazai gyógyszerfejlesztésben, a hazai tudásintenzív kis és középvállalatok (KKV-k), illetve a gyógyszeripari klaszter kezdeményezések szerepe. A jelen összefoglalóban a munkaértekezleten megvitatott helyzetértékelést és megoldási javaslatokat összegezzük az alábbi főbb pontokban:

- A gyógyszerek hatásosságáról az engedélyező hatóság dönt, tehát a fejlesztés legkorábbi szakaszában is figyelembe kell venni a hatósági eljárások követelményeit. A gyógyszerhatásosság leghatékonyabb és megfelelő igazolásához elengedhetetlen a preklinikai és klinikai kutatás közötti jelenleg meglévő távolság szakmai és időbeni lerövidítése, melyhez az ***in silico* és *in vitro* teszt rendszerek fejlesztése, új ko-morbiditásokat is figyelembe vevő komplex patológiai állatmodellek kifejlesztése.** A komplex patológiai állatmodellekhez kapcsolódóan az „omikai” platformok használatával a biomarker kutatás illetve a képalkotó diagnosztika fejlesztése elengedhetetlen, a preklinikai hatásosság eredményeinek humán prediktív értékének növelése céljából.
- A humán vizsgálatokra a fázis 1 mellett a **fázis 2 vizsgálóhelyek akkreditálása** is fontos lenne a megfelelő szakmai és infrastruktúrális követelmények miatt. A humán vizsgálatok pontos követését nagyban akadályozza a betegek diagnózisának és nyilvántartásának pontatlansága, melyet elsősorban az ún. HBCS pontokon alapuló **OEP finanszírozási rendszer anomáliái** okoznak. A humán vizsgálatok **engedélyezési eljárásának lassúsága versenyhátrányt okoznak** a hazai klinikai vizsgálatokban érdekelt vállalkozásoknak.
- A gyógyszerfejlesztésben a hatásosság vizsgálatában már a klinikai kutatási végpontokat figyelembe véve kell megtervezni kutatás kezdeti preklinikai fázisait is, melyben a **gyógyszerfejlesztési folyamat minden fázisában résztvevő kutatóknak együtt kell működni.** A tudásmenedzsment módszerek és az **oktatás fejlesztésének** ebben kulcsszerepe van. A

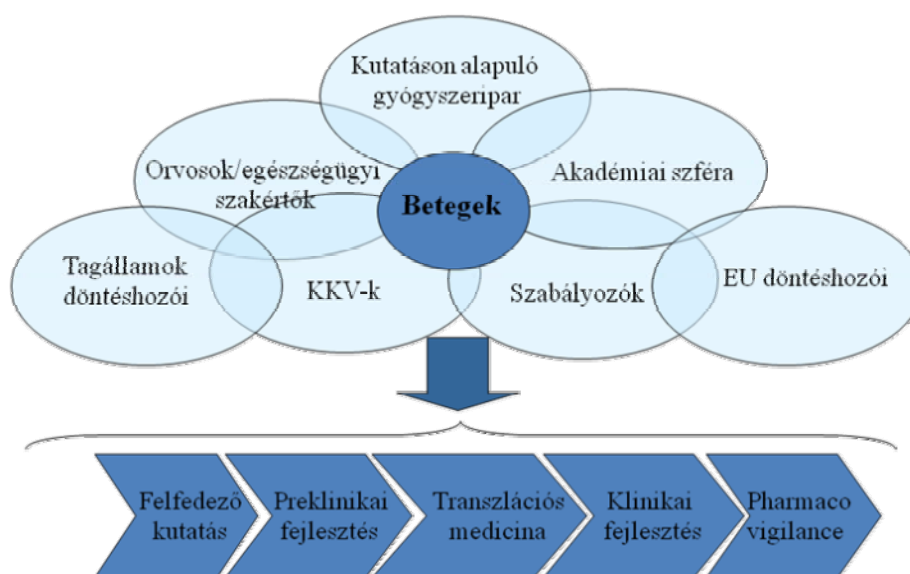
- Az igen gyorsan fejlődő, a hagyományos gyógyszerfejlesztéstől eltérő technológiát, tudást, gyártási, minőségbiztosítási és engedélyezési folyamatokat igénylő, **rekombináns gyógyszerek ipari fejlesztésének hazánkban nincs meg hagyománya**. Elsősorban az oktatás, a hazai KKV-k megerősítése, és az engedélyezési eljárások felgyorsítása igen sürgős feladat, hogy hazánkban ez **az új gyógyszerfejlesztési irány fejlődésnek indulhasson**.
- A hazai gyógyszeripari hagyományait és jelenlegi erőforrásait figyelembe véve, nemzetközi mércével mérve magas színvonalú farmakológiai K+F figyelhető meg az alábbi hatástani csoportokban: **neurológiai és pszichiátriai, kardiovaszkuláris, metabolikus betegségekben (diabétesz), fertőző betegségek (vakcinák), és légzőrendszerre ható szerek**. Ezek a hatástani csoportok az IMI által kiemelt 4 fő területből csak a diabétesz és a neurológiai területeket fedik, a gyulladásos és daganatos betegségekben használt gyógyszerek fejlesztésében a hazai erőforrások kevésbé kiemelkedők, így ezek megerősítésére kell törekedni. **A hazánkban jó erőforrásokkal rendelkező további 3 igen fontos hatástani terület (kardiovaszkuláris, fertőző, és légzőrendszeri betegségek) gyógyszerfejlesztésének támogatásának megerősítésére kell törekedni EU-s szinten is**.
- Az utóbbi évtizedben, de elsősorban az innovációs törvény és az ipari és akadémiai szektor összefogását elősegítő pályázatok megjelenése óta, a hazai tudásintenzív KKV-k megjelentek és erősödnek. Azonban a hazai gyógyszeripari nagyvállalati kör jelenleg ezt a lehetőséget kevésbé használja ki, a hazai KKV-k elsősorban export tevékenységből illetve a pályázatokból élnek. **A hazai innovatív KKV-k megerősítése elsőrendű feladat a hazai gyógyszeripar versenyképességének növeléséhez**. Ezt versenyképes és kiszámítható adó és járulék törvények életbe léptetésével, egyszerűsített és a kiemelt területeket célzó pályázati rendszerrel, a K+F humán erőforrás hazatelepülésének támogatásával, a hazai befektetői környezet javításával, megfelelő képzések indításával, és nem utolsósorban a hazai nagyvállalatok stratégiájának változásával, mely erősebben támaszkodik a hazai KKV-kra. Ez nemcsak a hazai tulajdonban lévő gyógyszeripari nagyvállalatoknak lehet az érdeke, hanem a külföldi tulajdonban lévő hazai K+F és gyártóbázissal rendelkező cégek hazai menedzsmentjének is.
- A gyógyszer **nagyipari cégek, a KKV-k, a finanszírozók (bankok, kockázati tőke, helyi önkormányzatok), és az egyetemek összefogásával, gyógyszeripari klaszterek megerősítésével** pedig hosszú távon biztosítható lesz a versenyképes hazai gyógyszeripar kialakulása.

Bevezetés

Az EU Innovatív Medicine Initiative (IMI) szervezete az EU tagországok gyógyszeripari versenyképességének növelését tűzte ki célul, hogy 2010-re Európa versenyképesebb és a legdinamikusabban fejlődő tudás alapú gazdasággá váljon. A Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal ún. Nemzeti Technológiai Platformok kialakítását kezdeményezte. Az IMI céljai mentén a MAGYOSZ vezetésével pályázat útján megalakult a hazai gyógyszeripari platform a hazai gyógyszergyártók, egyetemi/akadémiai szféra, a gyógyszer/biotechnológiai kis és középvállalatok, és betegszervezetek részvételével. A platform célja, hogy a hazai innovatív gyógyszerfejlesztés versenyképességi akadályait, feltárja, és a gyógyszerfejlesztési folyamatok szűk keresztmetszeteinek megszüntetésére megoldási javaslatot tegyen. Ezen belül, a **gyógyszerhatásosság** kérdésével, mint kiemelt témakörrel foglalkozott a platform egy specializált munkaértekezlet keretében, ahol külön témakörökre osztva megvitatásra került a gyógyszerek hatásosságának hatósági értékelése, a biomarkerek jelentősége, az originális kismolekulák fejlesztése, a rekombináns gyógyszerek fejlesztése, egyes hatástani irányok a hazai gyógyszerfejlesztésben, a hazai tudásintenzív kis és középvállalatok (KKVk), illetve a gyógyszeripari klaszter kezdeményezések szerepe.

Az igen gyorsan változó technológiai elemeket felvonultató gyógyszeripar versenyképességének megőrzéséhez illetve növeléséhez elsőrendű feladat, hogy a nagyipari szereplők és a gazdaság finanszírozói (bankok, kockázati tőke, helyi önkormányzatok, állami szervezetek) az alábbi ábrán látható további érdekeltekkel összefogjanak, és őket aktív részvételre bírják a gyógyszeripar fejlesztésében.

Új technológiák alkalmazása gyógyszerfelfedezések terén – a fejlődés megköveteli a résztvevők aktív részvételét



Az aktív részvétel a nemzeti engedélyező hatóság, K+F-ben érdekelt cégek, egyetemek részéről elengedhetetlen a Platform keretein belül, hogy a jelen helyzetet elemezve és megvalósítási javaslatokat téve, egy kedvező tudományos közegben elindulhasson az innovatív, versenyképes K+F, a gyógyszerhatásosság részterületét is beleértve.

Ismert tény, hogy a gyógyszerhatásosság és biztonság gyakran betegség specifikus. Ennek megfelelően elsődlegesen 4 nagy terápiás területen (diabetes, brain, cancer, inflammatory diseases) és a magyar adottságokat is figyelembe véve a kardiovaszkuláris, immunmoduláns, és légzőrendszerre ható gyógyszereket sem elhanyagolva kerül fókuszba a prediktív farmakológia, a biomarkerek meghatározása, a betegek bevonása, a biomarkerek validálása és a hatóságok „risk assessment”-je.

A gyógyszerhatásosságot vizsgálva a gyógyszerkutatás/fejlesztés alábbi szakait kell, hogy megvizsgáljuk, a fenti résztvevők szemszögéből:

- Exploráció, target azonosítás, target validálás
- Hit to lead szakasz
- Lead optimalizálás
- Fejlesztési kandidátus szelekció
- Preklinikai fejlesztés
- Klinikai kandidátus választás
- Klinikai szakaszok

Mivel a gyógyszerhatásosság vizsgálata a preklinikai és klinikai szakaszokban a biztonságosság mellett a legfontosabb elem, a hatásosság kérdése már a target azonosítás szakaszában is elsődleges szempont kell legyen.

Gyógyszerhatásosság a hatásági engedélyezés szemszögéből

A ma gyógyszerkutatásának legfontosabb célbetegségei, mely a hatásági engedélyezési szakaszt elérik:

- daganatos betegségek,
- kardiovaszkuláris megbetegedések,
- krónikus degeneratív betegségek, ezen csoporton belül a központi idegrendszer és a mozgásszervek betegségei
- krónikus gyulladás okozta betegségek
- anyagcsere betegségek
- fertőző betegségek

Az elmúlt 5-10 évben megjelent új gyógyszerek molekuláris targetjei: celluláris receptorok (45 %), enzimek (28 %), hormonok/faktorok (11 %), ion csatornák (5 %), DNS (2 %), nukleáris receptorok (2 %), ismeretlen (7 %).

Milyen tényezők, kutatási eredmények hoztak forradalmi változást a gyógyszerkutatásban, gyógyszerfejlesztésben?

A molekuláris biológia/farmakológia, genetika kutatási eredményei igen rövid idő alatt közvetlen „termelőerővé” váltak. A biotechnológia fejlődése új lendületet vett. Sikerült ugyanis megvalósítani a gén-expressziós technika és monoklonális ellenanyag előállításának üzemesítését. Jelentősen bővült a gyógyszer fogalma. A biológiai terápiának új ágai jelentek meg, úgymint a „módosított” sejt-, szövetterápia, génterápia. Ezek a változások komoly kihívást jelentenek nemcsak a gyógyszerkutatóknak, fejlesztőknek, előállítóknak, vizsgálóknak, de az új gyógyszerek hatását, mellékhatását értékelők, hatásági szakértők, törzskönyvező szakemberek számára is.

Ki ítéli meg az új gyógyszerek hatásosságát?

A gyógyszerek hatásosságáról véleményt mond a molekulár biológus, a biokémikus, a farmakológus, a toxikológus, majd a preklinikai vizsgálatok eredményei alapján a vizsgálati stratégia, illetőleg terv kidolgozója, a klinikus, aki a vizsgálati tervet végrehajtja (néha a beteg is, aki elszenvedi a kezelést). Majd a hatáság szakértője, aki az alkalmazási előírásban kodifikálja a szer javallatát, a klinikai vizsgálatok során észlelt hatásait, mellékhatásait és végül az orvos, aki a törzskönyvezés, illetőleg forgalomba hozatal után rendeli a gyógyszert, illetőleg a beteg, aki panaszainak mérséklését, vagy megszűnését reméli az új gyógyszertől.

Előfordulhat, és elő is fordul, hogy az új szer a fejlesztés során bizonyos sablonokba szorul, mivel a vizsgáló köteles szigorúan követni a vizsgálati tervben leírtakat. „Extra” megfigyelésekre nincs lehetősége. A hatósági értékelőnek viszont a Londoni Gyógyszerügynökség (EMA), vagy a tengeren túl az FDA által kiadott irányelveket, azokban meghatározott vizsgálati végpontokban történt, illetőleg megfigyelt változásokat kell figyelembe venni. A merítő háló mérete, szerkezete tehát sok esetben meghatározott, és előfordulhat, hogy nem alkalmas arra, hogy kifogja, megtalálja a várt vagy nem is várt aranyhalat.

Egy példa: ma már számos biológiai, a reumatoid artritisz lefolyását módosító (DMARD) gyógyszerrel rendelkezünk. Ezek hatásmechanizmusa részben azonos (TNF α gátlók) részben azonban jelentősen különbözik (IL-1, IL-6 gátlók, a T sejt ko-stimulációját befolyásoló, a B sejtek funkcióját megváltoztató, stb. gyógyszerek). A hatásosságuk megítélésére ugyanazt a sémát írják elő az irányelvek és a végpontok hierarchiája is általában meghatározott. Amikor az értékelő e gyógyszerek várható és monitorozandó mellékhatásainak listáját összeállítja – hacsak a fázis vizsgálatokban nem bukkan fel valamilyen váratlan nemkívánatos esemény – figyelmének legfontosabb irányítója és szűrője e gyógyszercsoport eddig kialakult és elfogadott mellékhatás spektruma. Amikor azonban a reumatológus szakorvos gyógyszert választ, ma még kevés támpontja van a tekintetben, hogy betege számára melyik biológiai DMARD lesz az ideális gyógyszer. Mi a magyarázata annak, hogy az RA-ban szenvedő betegek reagálása – mind hatás, mind mellékhatás tekintetében – eltérő lehet, még azonos hatásmechanizmusú, de némileg eltérő támadáspontú gyógyszerek alkalmazása esetén is? Van-e valamilyen genetikai vagy a betegség lefolyása, stádiuma által determinált oka annak, hogy a betegek kezelésre adott válasza eltérő, de ad-e a kutató molekulár biológus olyan információt, amely alapján ez megjósolható akár a szer hatása, akár mellékhatása vonatkozásában? Van-e olyan klinikai vagy laboratóriumi jel, amely alapján a terápia sikerét megjósolhatnánk? Extrapolálhatjuk-e (legalább tervezési szinten) eredményeinket más krónikus gyulladásal járó várhatóan eredményes kezelésre (pl. szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz, Chron betegség, pszoriázis, stb.)? Milyen segítséget nyújthat a **biomarkerek, genom biomarkerek** által szolgáltatott információ?

A biomarkerek alkalmazhatósági területét relatíve könnyű megfogalmazni. Így alkalmasak lehetnek „molekuláris” diagnózis felállítására, a kezelés optimalizálására, a hatás és a mellékhatás monitorozására, sőt mint „surrogate” végpont az elsődleges klinikai tünetet tartalmazó végpont helyettesítésére. A biomarkereket, azok megbízhatóságát, érzékenységét, specifikus voltát, prediktív értékét azonban validálni kell, és ez nem könnyű feladat. A genom biomarkerek alkalmazásának lehetséges célja lehet: a reszponder és nem-reszponder betegek identifikálása, a „target” jelenlétének, várható vagy megállapított polimorfizmusának kimutatása, a várható rizikó, toxikus reakciók prognosztizálása, de az alkalmazandó dózis kiválasztása is.

Az új gyógyszerek hatás, mellékhatás spektrumának feltárásában ma még azonban igen jelentős szerepet játszik az empiria, a területen dolgozó orvosok mindennapos tapasztalatai, ami természetesen igen értékes információ, és összegyűjtésüket „pro-aktív” módon kell megszervezni. A törzskönyvező hatóságok ezt a munkát elősegítendő írják ma elő, hogy minden új forgalomba kerülő gyógyszerre vonatkozólag a forgalombahozatali engedély tulajdonosának „Pharmacovigilance Programot” kell összeállítani, azt végrehajtani, és az eredményéről a hatóságnak beszámolni. Ez az információ nemcsak a betegek közvetlen érdekeit szolgálja, hanem meghatározhatja a kutatók, a fejlesztők, a toxikológusok tevékenységét is.

Összefoglalva, a hatáság szemszögéből a gyógyszerhatásosság vizsgálatában a következő főbb feladatokat megoldására kell törekedni:

Az eredményes gyógyszerkutatás fejlesztés érdekében az ebben érdekelteknek a következő feladatokat kell megoldani:

- A gyógyszertervezést racionálisabbá kell tenni (eszközei: a „célzott”, „structure-based” ligand tervezés)
- Folytatni kell a betegségek patogenezisének, patofiziológiájának részletes feltárását, új gyógyszer „targetek” megjelölése érdekében.
- In vitro „screening” módszerek fejlesztése, új patológiás állatkísérletes modellek kialakítása, vizsgálatok transzgenikus állatokban.
- Biotechnológiai eljárások fejlesztése.
- Klinikai-farmakológiai, klinikai terápiás vizsgálatok módszereinek, értékelési rendszereinek további fejlesztése, biomarkerek kutatása, validálása.
- Végül igen fontos feladatként jelölhető meg a molekuláris biológiai és klinikai kutatás közelítése, a köztük gyakran érezhető jelentős távolság szakmai és időbeni rövidítése érdekében.

Biomarkerek szerepe a gyógyszerhatásosság vizsgálatában

Az in vitro, in sziliko modellező prediktív technológiák iránt szinte az összes biológiai kutatásban nagy az igény, de talán a gyógyszerkutatás-fejlesztés területén a legnagyobb. A gyógyszerek kutatása-fejlesztése rendkívül költséges és időigényes folyamat és igen sokrétű feladatokból áll. Ezekhez a feladatokhoz egyszerű, olcsó, nagykapacitású és ugyanakkor megbízható és jelentős prediktív erővel bíró biológiai mérő módszereket kell találni. A fenti megfontolásokon túlmenően etikai szempontok is támogatják a minél egyszerűbb, de ugyanakkor használható módszerek kidolgozását. Alapvető törekvés tehát, hogy **ahol csak lehetséges, az in vivo módszereket in vitro vagy modellező módszerekkel helyettesítsük**. Ezek az új in vitro módszerek a biológiai technológia platformjához köthetően jöttek létre, hiszen ezek nélkül az „omikai” platformok és módszerek nélkül a biomarkerek ugrásszerű fejlődése nem történhetett volna meg. Az omikák alapvető biológiai történésekhez köthetőek, a transzkriptomika, a proteomika és a metabonomika a géntől a proteomikán át az intermedier anyagcsere kismolekuláinak vizsgálatáig öleli fel egy biológiai rendszerben történő változások vizsgálatát.

A gyógyszerkutatás-fejlesztés preklinikai és klinikai szakaszában egyaránt használatosak biomarkerek, illetve erős törekvés van használatukra. A preklinikai szakaszban háromféle jellemző tevékenység kört különíthetünk el: a farmakodinámiás azaz a molekula terápiás hatásának vizsgálata, a toxikológiai vizsgálatok amelyek a gyógyszerjelölt ártalmatlanságát bizonyítják, valamint a farmakokinetikai vizsgálatok, amelyek a molekula időbeli mennyiségi jelenlétét vizsgálják a szervezet különféle kompartmentjeiben. Mindhárom tevékenységi körhöz rendelhető biomarkerek használata.

A **farmakodinámiás** körben a molekulák alapvető szűrése során a kiválasztás a biológiai targethez való in vitro affinitás alapján történik, ami egyfajta biomarkerezése a molekulának. **Biomarkernek tekinthető az állatokban létrehozott betegségmodell is.** Az állatban nyert hatásossági adatok többféle módon is biomarkerezhetőek. Az **állatkísérletes adatoknak emberre való vonatkoztatása, leginkább megbízható módon, a képalkotó eljárásokkal lehetséges.** Elképzelhető, hogy bizonyos indikációkhoz kötötten, a szokásos omikai alapokon generált biomarkerek is jól jelezhetik a humán hatásosságot.

A farmakokinetika területén (Corpora non agunt nisi in loco) a modellezés által kielégítő mennyiségű és minőségű információ nyerhető egy molekula humán viselkedésének predikciójára, legalábbis a főbb paramétereket illetően. Ez tükröződik abban a tényben, hogy újabban a farmakokinetikai okok miatt a klinikai fejlesztésből kihullott gyógyszer jelöltek száma jelentősen csökkent.

A preklinikai kutatásban a **toxikológia** területén legnagyobb az igény a biomarkerek használatára, ami új tudományágat hozott létre, a toxikogenomikát, amely

tulajdonképpen többféle omikai platformot egyesít magában. A legmegalapozottabb igényhez a legkisebb kielégítettség társul, a toxikológiai biomarkerek kis számban vannak elfogadva. A néhány, hatáságilag is elfogadott biomarker valójában nem rövidíti le a fejlesztéshez szükséges időt, mivel klasszikus toxikológiai vizsgálatokat nem lehet vele kiváltani, csupán a kiválasztott molekula ártalmatlanságának esélyét növeli kismértékben. Az omikai alapokon nyert információk ritkán alkalmasak egy-egy mechanizmus felderítésére, oknyomozásra. A molekula által kiváltott hatások mintegy „fingerprint” vagy „signature” értékelhetők és más, hasonló hatásokat előidéző molekulákhoz hasonlítva nyernek értelmet. A toxikogenomika (toxikomika) alapvető feladata lenne az omikai eredmények hagyományos végpontokhoz való kötése, valamint a faji különbségek megfelelő adresszálása.

A **preklinikai biomarkerek igazi értelmet akkor nyernek**, ha nem csupán a farmakológiai/toxikológiai állatfajban várt hatásokat tudják jelezni/előre jelezni, hanem **az emberben várható hatásokat is prediktálják**. Ehhez azonban a transzlációs medicina és egyéb transzlációs tudományok hathatós segítsége lesz szükséges.

A klinikai biomarkerekkel, **surrogate markerekkel** szemben nagy elvárások voltak és még mindig vannak is. Néhány újabb, nagy horderejű vizsgálat azonban súlyos kérdéseket vetett fel a surrogate markerekkel kapcsolatban. Az a nemvárt tapasztalat született, hogy a biomarker disszociálhat a végponttól és több párhuzamos biomarker egymástól is. Súlyos kérdéssé vált tehát, hogy a kemény végpontok mikor válthatóak ki surrogate markerekkel. A surrogate markerek időnkénti kudarcának az okát sokan az „off-target” hatásokban látják. Ez esetenként igaz is lehet, de az is nyilvánvalóvá vált, hogy a nemvárt történések megértéséhez jóval alaposabb rendszerbiológiai ismeretek szükségesek, mint amennyi ma rendelkezésre áll.

Általában elmondható, hogy a **biomarkerek alkalmazása a mai gyógyszerkutatás - fejlesztésben még nem jutott el arra a szintre, ahol szilárd „go/no go” döntések alapjait képezhetnék**, ámbár használatukra akad már példa. Ahhoz, hogy túllépjünk a „fingerprint” vagy „signature” megközelítésen a rendszerbiológia fejlődésére és alkalmazására lesz szükség.

Originális gyógyszerfejlesztés: kismolekulák

A klinikai kutatás a gyógyszerkutatás kezdete és vége

A gyógyszerkutatás kezdete és vége a klinika: itt történik meg az új terápia/gyógyszerek iránti igény felismerése, majd egy sikeres kutatási és fejlesztési folyamat végén itt jelennek meg az új gyógyszerek. A gyógyszerkutatás klasszikus modelljének felvázolásából kiindulva az előadás bemutatta azokat a változásokat, melyek eltolódást okoznak a gyógyszerkutatási stratégiában.

A XXI. század elejére már láthatóvá vált és egyre inkább tért nyer a felismerés, hogy már az előtt be kell avatkoznunk a betegségek kialakulásába, mielőtt a tünetek megjelennének. A klinikával szembeni elvárás az egészség megőrzése, a betegség megelőzése. Igen fontos lett a betegségek molekuláris biológiai szinten történő megértése, ami lehetővé teszi a sokkal korábbi előrejelzéseket, ezáltal kevésbé toxikus, hatékonyabb beavatkozási lehetőségeket. A hatásfok és **a hatékonyság megnövekedése egyre közelebb hozza a személyre szóló gyógyítás lehetőségét.**

Paradigmaváltás játszódik le napjainkban: a régi „Lineáris” gyógyszerkutatási modellt egyre inkább felváltja a „**Translational medicine**” modell, melyben a felismert új kutatási eredményeket kellő szinten azonnal alkalmazva sokkal hatékonyabban és gyorsabban jutunk el a betegek meggyógyításához.

A hazai klinikai kutatás szakmai és adminisztratív színvonalának emelése miatt fontos lenne a fázis 1 vizsgálóhelyek mellett a **fázis II vizsgálóhelyek akkreditálása** is. Jelenleg a klinikai vizsgálatokban a betegek követését nagyban nehezíti a kórházak OEP-finanszírozási rendszere, melynek következtében a homogén betegcsoport **(HBCS) pontok számítása** miatt legtöbbször **nem tükrözik a valós betegséget a diagnózisok.**

Felfedező kutatás:

A gyógyszerkutatás és előállítás (piacra hozatal) hosszú folyamatában a megfelelő betegségterületek gondos megválasztása után a legfontosabb az új target-ötletek megtalálása. A legmegfelelőbb célkitűzést segíti **a nemzetközi nagyvállalatok belül megvalósult specializáció**: bizonyos nagy és speciális szakismeretet és/vagy igen nagyértékű eszközöket igénylő tevékenységeket a vállalat egy-két helyre koncentrálnak. Az így szervezett és jól felszerelt egységek országhatártól függetlenül a vállalat többi kutatási szervezetének „szolgáltatásként” nyújtják speciális tevékenységüket. A folyamat a molekuláris célpont kitűzése → pre-program → program → fejlesztési jelölt jellemzésén át a fejlesztési jelölt kiválasztásáig tart. Ezután a preklinikai fejlesztés majd a klinikai hatásbizonyítás vezet a kifejlesztett gyógyszer piacra bevezetéséig.

A célpont kijelölése egy nagyon meghatározó és hosszú távú elkötelezettség: egy gyógyszer kifejlesztése legalább 10-12 éves folyamat. A döntés pillanatában a 10 évvel későbbi klinikai igényeket ill. piaci viszonyokat kell megfelelően eltalálni a siker reményében. Ezen döntésben 3 partner alapvető és hosszútávú együttműködése szükséges: a **klinikákról** (kórházakból) származik a betegségekkel (betegekkel) kapcsolatos információ; az **akadémiai** (egyetemi) kutatóegységektől nyerhetők az

alapkutatási ismeretek míg a **gyógyszeriparban** az alkalmazott kutatás és piaci ismeretek egysége és kölcsönös egymásra hatása vezet a sikerhez.

Különböző megközelítésekkel találkozhatunk. A **target oldaláról** fontosak a fehérje családok ismerete, a megfelelő target kombinációk felmérése ill. a sejteken belüli alapvető kommunikációs folyamatok kutatása. Ez utóbbiakkal kapcsolatban pontosan meghatározandó amit már ma is ismerünk és amit nagy valószínűséggel hamarosan meg fognak találni. A **betegségek oldaláról** fontos annak eldöntése, hogy mely indikációkra koncentráljunk. Össze kell gyűjtenünk a gyógyszerfejlesztéshez szükséges elegendő érveket (tudás, piac, stb.). Megfelelően kell megjósolnunk, hogy a megfelelő gyógyszerrel nem rendelkező területeken mi lesz az a mechanizmus a jövőben, ami kihatással fog bírni.

A vezérmolekula (LEAD) keresésére több lehetőség kínálkozik: a nagy áteresztőképességű screen-ekkel (HTS) 200.000 – 500.000 molekula szűrése történik meg rövid időn belül. Ennél kevesebb, mintegy 50.000 – 100.000 molekula szűrését jelenti a közepes áteresztőképességű screen (MTS). A screen-ek mind protein szinten, mind sejt szinten történhetnek.

A lead keresés legfontosabb kérdései:

- Több target-család van, melyeket kellően nem veszünk figyelembe, de fontosak lehetnek egy betegségben.
- Néhány, a sejtek felületén levő targetet bioterapeutikumokkal befolyásolhatunk, de nagyon sok esetben lead-et találni nagyon nehéz (pl. foszfatázok).
- Új screenelési/tervezési technikák szükségesek. A fenotipikus assay-k klinikai visszacsatolást igényelnek ahhoz, hogy azonosítsuk a megfelelő sejtes fenotípust és gyors dekonvolúciós módszerek kellenek a molekuláris target meghatározásához.

A lead optimalizálás során az aktivitások növelésére törekszünk és a finomítási folyamat során a felismert hátrányok kiküszöbölését igyekszünk elérni. A következő dolgok alapvető fontosságúak:

- Új molekuláris target-családok kevésbé optimalizálható lead-ekkel és a folytonosan növekvő biztonsági igényekkel: fejlesztés kell a molekula-modellezésben.
- Különös fontosságú az ADME modellezés és a prediktív in vitro ADME és toxicitás mérések szükségesek
(Ezen tevékenységekre nagyon fontos a nagy áteresztőképesség és megbízhatóság)

A vegyületek értékeléséhez tudnunk kell:

- Egy új target nagyobb kockázatot jelent.
- A mechanizmusok megértése és megfelelő biomarkerek azonosítása segítséget kell, hogy nyújtson a jobb állatmodellek kifejlesztéséhez.
- Az állatmodellek jóságát fokozni lehet transzgenikus állatok alkalmazásával. Ez egy fontos terepe lehet a fejlesztésnek

A sok fontos kérdés között két terület van, ahol alapvető és kiemelt fontosságú a résztvevők jelentős együttműködése és a fejlesztés:

- **Tudásmenedzsment, oktatás és képzés:**

- A tudásmenedzsment növeli az új technológiák azon képességét, hogy hatalmas mennyiségű adatot kezeljenek integrált és előrejelző módon. A tudásmenedzsment területe kulcsfontosságú abból a szempontból, hogy növeli az olyan új technológiák, mint amilyen a genomika és a proteomika potenciálját, és hogy hatalmas mennyiségű adat válik elemezhetővé integrált módon.
- Az oktatás és képzés, a szaktudás bizonyos olyan hiányosságaival foglalkozik, amelyeket át kell hidalni annak érdekében, hogy megváltoztassuk és támogassuk a biogyógyszerészeti kutatási és fejlesztési folyamatot.

- **Orvosi nanotechnológia:**

- a modern farmakológia és gyógyszeripar egyik jelentős új trendje a meglévő gyógyszerek hatásának javítása a hatóanyagok felszívódási és szöveteloszlási sajátosságainak javításával, a mellékhatások csökkentésével, a gyógyszerek célzott eljuttatásával a beteg szervekhez, sejtekhez.
- A fenti célokat szolgáló nano-gyógyszerek közös jellemzője, mondhatni kritériuma, a multi-modularitás/multi-funkcionalitás, ami azt jelenti hogy a gyógyszer több elemből épül fel amelyek egymástól független funkciót látnak el a célzott gyógyszerterápia megvalósulása érdekében.

Originális gyógyszerfejlesztés: rekombináns gyógyszerek

A gyógyszeriparban már régóta alkalmaznak olyan eljárásokat, amelyekben biotechnológiai úton állítanak elő hatóanyagokat. Elég csak az antibiotikumokra, vagy a mikroorganizmusok által végrehajtott szteroid konverziókra gondolni. További példák lehet a vakcina előállítása is. A rekombináns biogényszerek előállítási technológiái abban különböznek az említett technikáktól, hogy olyan mikroorganizmusokat használnak, amelyeket előzőleg molekuláris biológiai módszerekkel tettek alkalmassá feladatuk ellátására. A kiindulásként használt mikroorganizmusok (baktériumok, élesztők, emlős sejtek) eredetileg nem képesek előállítani pl. humán fehérjét, de ha megfelelő géneket helyezünk a DNS állományukba, képességet kaphatnak erre.

Eddig az Európában 276, míg az Egyesült Államokban 284 biogényszeripari terméket regisztráltak forgalmazásra. A jelenlegi becslések szerint kb. 2100 biotechnológiai ipar által gyártandó termék van klinikai kipróbálás alatt, ugyanakkor kb. 3600 van preklinikai fejlesztés alatt. Nyilván ennél is több azoknak a molekuláknak a száma, amelyek a „proof-of-concept” állapotában vannak, és arra várnak, hogy hasznosságukat tudományos kísérletekkel bizonyítsák.

A biotechnológiai úton előállított biogényszerek 2007-ben 44 milliárd dollárt tettek ki csak az USA piacon, ez megfelel a teljes gyógyszergyártás 20%-ának. Világviszonylatban ez a szám 75 milliárd dollár, és az összforgalom 12,5 %-a. Az Ernst & Young riportja szerint a tőzsdén jegyzett biotechnológiai gyógyszergyárak 2006 és 2007 között 11%-al emelték a forgalmukat 58.6-ról 65,2 milliárd dollárra.

A termékek minőségvizsgálata, azon belül a szerkezet-meghatározás dilemmái.

A rekombináns biotermékek tehát nagy molekulák, több ezer atomot tartalmazhatnak. Előállításuk során a gazdaszervezetek **nem teljesen homogén terméket** hoznak létre, az egyes módosulatok nagyon kis eltérést mutatnak, így a rendelkezésre álló preparáló technikákkal a legtöbb esetben nem elválaszthatók. Kis molekulák esetében a szerkezetmeghatározás az összes atomra kiterjed, és el is végezhető. A nagy biomolekulák esetében viszont túl sok atom helyzetével kellene elszámolni, majd ezen felül az aminosavsorrendel, a glikozilációval, a diszulfid hidakkal (ezek a primer szerkezetek), a fehérjeláncok hajlataival (szekunder szerkezet), valamint ez utóbbiak felcsavarodásával (tercier szerkezet) kell foglalkozni. Ha több ilyen felcsavarodott fehérje kapcsolódik össze, akkor azok viszonyát is meg kell határozni (quaterner szerkezet). Az aminosav analízis ma inkább a proteolitikus fragmensek analízisére alapszik (peptide mapping). Ez történhet HPLC készülékkel UV detektálással (retenciós idők összehasonlítása, vagy újabban tömegspektrometriás (MS) detektálással (pontos tömegek alapján). További lehetőség az MS/MS módszer, amely két tömegspektrometriás mérésen alapszik, a nagyobb fragmenseket szétbomlaltuk, és az így keletkező egységek tömegét is vizsgáljuk. Idő, munka és készülékigényes, de a teljes primer szerkezet felderíthető. Fontos a fehérjék N-terminális végének változatlansága. Ezt Edman szekvenálással vizsgálják. Az említett módszerek még csak a primer szerkezetek felderítésére szolgálnak. Még ez után következik a magasabb rendű szerkezetek vizsgálata, és a

biológiai aktivitás mérése élő sejt kultúrával, vagy más biomolekulákkal való reakció alapján. Hely hiányában ezek itt nem kerülnek ismertetésre.

Új trendek a biogyógyszergyártásban

a. Az eredeti molekulák mellett, a szabadalom lejártával, a rekombináns biogyógyszereknél is megjelentek az utángyártott készítmények. Ezeket Európában „**biosimilar**” **termékeknek**, az USA-ban „follow-on biologics”-nak nevezik. Magyarországon a bioszimiláris kifejezés terjedt el. Itt is léteznek az ún. „stand-alone” készítmények, amelyek a nem akarnak mindenben hasonlítani az originális készítményre, hanem valamely jobbított tulajdonsággal rendelkeznek.

b. A **Process Analytical Technology (PAT)** egy viszonylag új törekvés, amelyet az FDA vezetett be. Ez egy olyan szabályzó rendszer, amely a folyamat tervezésétől kezdve él, a tervezés után a termelést követi és elemzi abból a célból, hogy biztosítsa a végső termékminőséget. Ennek elérésére az egész folyamatban (alapanyagok, gyártásközi anyagok, maga a gyártás) figyeli a kritikus minőségi és mennyiségi paramétereket. Ehhez modern módszereket használ, mint statisztikai és szimulációs módszerek, folyamat analízátorok, folyamatirányítási eszközök, tudásbázis építés. A PAT elsődleges előnye a biztos és nagyhatékonyságú minőségbiztosítás, a variabilitás csökkenése, a hibák gyors feltárása és a kiküszöbölése. További nagy előny a technológusok számára, hogy az FDA által egyszer már elfogadott technológiában megenged változtatásokat, amennyiben a kulcs paraméterek nem változnak.

c. **Egyszerhasználatos készülékek alkalmazása a termékek klinikai alkalmazásában.** A fehérjetermékek döntő többsége intravénásan esetleg izomba vagy bőr alá fecskendezve használatosak. Gyártásuk során éppen ezért különösen fontos a termék tisztasága, ezzel együtt az alkalmazott készülékek tisztasága. A tiszta állapotot ellenőrizni és igazolni kell, a tisztítási módszert pedig előzetesen validálni. Ezeket a momentumokat ki lehet váltani egyszerhasználatos készülékek alkalmazásával. Készülnek ilyen jellegű tartályok keverővel és a nélkül, bioreaktorok, szűrők, sőt újabban centrifugabetétek is. A legnagyobb jelenleg forgalomban lévő bioreaktor 1000 liter, tartály pedig 3000 literes léptékben is beszerezhető. A nagyobb térfogatokhoz acél héj tartozik, amelybe az eldobható zacskó kerül, míg kisebb térfogatok „önhordók” is lehetnek. Gazdasági számítások támasztják alá, hogy az eldobható eszközök alacsonyabb beruházási igénnyel jelentkeznek, ugyanakkor az üzemeltetésük drágább. Ha viszont hozzávesszük, hogy elmarad a tisztítás, annak ellenőrzése, és néhány kiesett sarzs a hibás tisztítás miatt, akkor az eldobhatók felé billen a gazdaságossági mérleg.

d. **Módosított formulálás és farmakodinamika.** E módszer végcélja, hogy stabilizálja a biogyógyszer terméket a tárolás során és a páciensben is. Ez utóbbi hatására nem kell naponta csak hetente, esetleg havonta beadni a készítményt, mert a molekula féléletideje megnő a szervezetben. Ilyen hatást vált ki a pegylálás (polyetilén-glikol – PEG), vagy Humán Szérum Albumin (HSA) molekulához való kapcsolása.

e. **Előnyösebb formulációk fejlesztése:** szájon át, bőrön át, vagy inhalációval bevitt készítmények. Minden szempontból kényelmesebb az alkalmazásuk, megvalósításuk azonban még kezdeti fázisban van, csak néhány molekula estében működik.

Kell-e Magyarországon rekombináns biogyógyszergyártás?

A válasz egyértelműen igen, mert Magyarország hagyományosan erős gyógyszeriparral rendelkezik. Tekintetbe véve azt, hogy a kismolekulás készítmények mellett egyre nagyobb szerep jut a rekombináns biogyógyszereknek, a magyarországi gyógyszergyárak sem hagyhatják érintetlenül ezt a szegmenst. Ez természetesen bizonyos területeken teljesen új gondolkodásmódot és ismereteket igényel a technológia kifejlesztőtől, üzemeltetőitől, a termékfejlesztőktől, a csomagoláskészítőktől, a minőségbiztosítóktól, és a minőségellenőröktől. Nagyon fontos a megfelelő szakmai háttér támogatása, vagyis, hogy **legyenek olyan egyetemi csoportok, KKVk, amelyekkel együtt lehet működni** a rekombináns gyógyszerfejlesztés olyan kérdéseiben, amelyek házon belül nem megoldhatóak.

Hogyan lehet elősegíteni a rekombináns biogyógyszergyártás megerősödését Magyarországon?

A minden vonatkozásban felmerülő **pénzügyi nehézségek** itt is felmerülnek, de sok olyan kérdés is megoldásra vár, amely nem pénz, vagy nem sok pénz kérdése. Évek óta folyik biomérnök (bioengineer) képzés Magyarországon. **A rekombináns szervezetek és különösen az emlőssejtek tenyésztésének technikáival mégsem foglalkozik senki egyetemi szinten. Hiányoznak az ezzel kapcsolatos elméleti ismeretek is.**

Az USA-ban és több Nyugat-európai országban **nemcsak egyetemen, hanem középiskolában is oktatják a rekombináns szervezetek iparban és gyógyszeriparban való hasznosítását.** Beszerezhetők olyan kittek, amelyeket középiskolák és egyetemek számára forgalmaznak. A hallgatók maguk transzformálnak E.coli gazdaszervezetet és expresszálnak zölden világító fehérjét (Green Fluorescent Protein), amelyet meg is tisztítanak, megismerkedve a technológia szinte minden lépésével.

Magyarországon az egyetemekről kikerülő biotechnológiával is foglalkozó spin-off cégek tevékenységét a kutató munka mellett végzik, legtöbbször az egyetem készülékein. De gyakran nem csak a készülékek, hanem a szemlélet is egyetemi, a szolgáltatás ritkán tartja be a projektekkel szemben támasztott idő korlátokat és technológiai fegyelmet. **Ugyanakkor ezen cégek fejlődése óriási lehetőségeket rejt magában.**

Különösen nehézkesnek mondhatók az egyetemekkel történő szerződéskötések. Nem ritka, hogy egy-egy szerződés aláírásához fél év szükséges, de volt már több mint egy évig tartó szerződéskötés is. Az egyetemeknek meg kell érteniük, hogy az iparnak nincs ideje, és ha együtt akarnak működni, változtassák meg a szerződéskötések menetét (pl. kevesebb jóváhagyó személy bevonásával) illetve sok személy gyakrabban ülésezzen. Ehhez **az egyetemi technológia transzfer irodák, illetve innovációs igazgatóságok fejlesztése elsődleges feladat.**

A rekombináns mikroorganizmusokkal való munkavégzés elvileg engedélyhez kötött, az engedélyek kiadása rekombináns munkavégzésre még meglehetősen gyerekcipőben jár. Nincs kialakult gyakorlat, sok vonatkozásban a szakmai hozzáállás sem érte el a nyugati színvonalat. **A nehézkes engedélyezés, a kutatóhelyek és főleg kis és középvállalatok számára nyíltan is és burkoltan is akadályozza a felzárkózásunkat ezen a területen.**

Főbb gyógyszerhatástani irányok a hazai gyógyszerfejlesztésben

A hazai gyógyszeripari területeket, beleértve az utóbbi 10 évben lassan erősödő KKV-k tevékenységét is, illetve az egyetemi/akadémiai kutatási portfóliót figyelembe véve, az alábbi hatástani csoportokban nemzetközi mércével is mérve magas színvonalú farmakológiai K+F figyelhető meg:

- Neurológiai és pszichiátriai megbetegedésekben alkalmazott gyógyszerek
- Kardiovaszkuláris gyógyszerek
- Metabolikus betegségekben (diabétesz) használt gyógyszerek
- Fertőző betegségekben alkalmazott szerek (vakcinák)
- Légzőrendszerre ható szerek

Ezek a hatástani csoportok az **IMI által kiemelt 4 fő területből csak a diabétesz és a neurológiai területeket fedi le, a gyulladásos és daganatos betegségekben használt gyógyszerek fejlesztésében a hazai erőforrások kevésbé kiemelkedők. A hazánkban jó erőforrásokkal rendelkező további 3 igen fontos hatástani terület (kardiovaszkuláris, fertőző, és légzőrendszer) fejlesztésének támogatását** így EUs szinten, az IMI-ben erősíteni célszerű a hazai képviselőkön keresztül.

A továbbiakban két hazai, de külföldi tulajdonosi körbe tartozó nagyvállalat gyógyszerfejlesztési projectjeinek nehézségeit mutatattuk be példaképpen a munkaértekezleten.

Légzőrendszerre ható gyógyszerjelöltek hatásossága

A Sanofi-aventis Chinoin-beli kutatási részlegének tevékenysége a krónikus elzáródásos légúti megbetegedésekre (COPD, súlyos asztma, enyhe-, középsúlyos asztma) ható gyógyszerjelölt molekulák kutatására és fejlesztésére irányul.

A kutatás-fejlesztési folyamat során két fő szakaszban mérjük a gyógyszerjelölt molekulák hatásosságát:

1. Preklinikai szakaszban farmakodinámiás modellek segítségével
2. A klinikai kipróbálás szakaszában a különböző fázis vizsgálatokban betegeken.

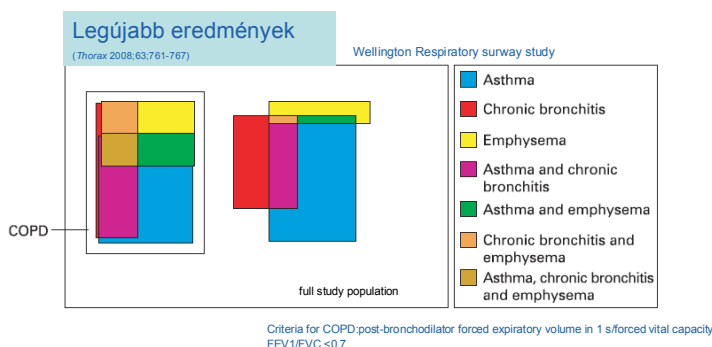
Alapvető elvárás, hogy a **farmakodinámiás vizsgálatok prediktívek legyenek, az állatmodellekben vizsgált paraméterek lefordíthatóak legyenek a humán betegség egyes szimptomáira** és optimális esetben a farmakodinámiás eredmények összhangban legyenek a fázis vizsgálatok során kapott terápiás eredményekkel.

A kutatás-fejlesztési folyamatot megelőzi a betegség, vagy betegség csoport kijelölése. Ebben a terápiás igény („unmet medical need”) játsza a fő szerepet. A

betegség kijelölését követően elindul a kutatási folyamat a target kijelölésétől, az active-to-lead folyamaton keresztül (vezérmolekula fejlesztés, szerkezet optimalizálás) a fejlesztési jelölt molekula (DC) megtalálásáig, majd ezután elkezdődik a gyógyszerjelölt molekula fejlesztési folyamata, magában foglalva a különböző preklinikai és klinikai fázis vizsgálatokat. Szerencsés esetben a K+F folyamat eredményeként megszületik a gyógyszer.

Sajnos a valóságban ez a folyamat nem zajlik ilyen egyszerűen és simán. Már a betegség, illetve betegségcsoport kijelölésével is problémák adódnak. Vegyük példának a krónikus légúti betegségek közül a COPD-t. Már a definícióból is látszik, hogy nem egy homogén betegpopulációról van szó, hiszen azon betegek tartoznak ebbe a betegség csoportba, akik nem tökéletesen oldható (pl. bronhodilátorok) légúti elzáródástól szenvednek tekintet nélkül arra, hogy ez a probléma asztmára, tüdőátagulatra, vagy krónikus hörghuratra vezethető vissza. Tehát látható, hogy a COPD egy gyűjtőfogalom, olyan különböző eredetű és patomechanizmusú betegségek összefoglaló kategóriája, ahol a betegek spirometriás vizsgálat után hasonló mértékű légzésfunkció csökkenést mutatnak. Az sem egyértelmű, hogy légzésfunkciós vizsgálatok eredményeképp ki számít COPDs betegnek, hiszen a különböző szervezetek által preferált guideline-ok alapján szélsőséges esetben előfordulhat, hogy az egyik guideline szerint az adott betegpopuláció 10%-a COPDs, míg ha ugyanazon populációra egy másik szervezet guideline-ját alkalmazzák ez a részarány elérheti a 20 %-ot is. Tehát légzésfunkció mérés alapján sem egyértelmű, hogy ki is a COPDs beteg. További problémát okoz az, hogy COPDs betegek, az eredetre és a fenotípusra nézve legalább 7 csoportra oszthatók (Isd alábbi ábra).

EGY BETEGSÉG = HÁNY BETEGSÉG? COPD példa



Melyik halmaz az "anti-COPD drug" célcsoport?

Melyik halmazhoz válasszunk molekuláris targetet?

Hogyan mérjük a hatásosságot pharmacodinámiával?

Jogosan merül fel a kérdés, hogy lehet-e egyáltalán egyetlen gyógyszerel hatékonyan javítani, egy ilyen heterogén beteg állomány állapotán? Nyilvánvalóan nem lehet. Igen, de akkor ki a mi célcsoportunk? Melyik halmazhoz válasszunk molekuláris célpontot? Milyen farmakodinámiás modelleket állítsunk be? Ezek fontos kérdések, mivel a farmakodinámiás vizsgálatoknak prediktíveknek kéne lenniük az adott betegségre, fenotípusra. Az alábbi ábra mutatja, hogy mit várunk el egy „ideális” farmakodinámiás jellemzéstől.

Az "ideális" farmakodinámiás jellemzés:

- ▶ Figyelembe veszi az adott betegség összes fontos szimptomáját
- ▶ Jellemzi a gyógyszerjelölt molekulát az adott betegség lehetőleg összes szimptomájához rendelt állatmodellen. Mechanisztikus, fenotipikus és betegség állatmodellek, illetve ezek keverékei.
- ▶ Lehetőség szerint legalább két állatfajon futó farmakodinámiás kísérletekben is jellemzi a gyógyszerjelöltet.
- ▶ Széleskörűen támogatja a klinikai vizsgálatok tervezését. (dózisok, adagolási mód/gyakoriság, klinikai végpontok stb.).

A legfőbb elvárás a prediktivitás. A modellek prediktivitásának lemerésével akkor vagyunk a legnagyobb bajban, ha az adott betegségre nincs még a piacon gyógyszer, hiszen ebben az esetben nincs olyan pozitív kontroll gyógyszerhatóanyag, amellyel az állatmodellünk hasznosságát le tudnánk mérni. Ebben az esetben csak a pozitív klinikai vizsgálat az, amely az állatmodell prediktív mivoltát visszaigazolja. Sajnos a **COPD is egy olyan terület, ahol nincs megfelelő hatóanyag az állatmodellek „jóságának” lemerésére.** Azonban azt is meg kell említeni, hogy **az allergiás asztma állatmodelljeinek prediktivitása sem megfelelő,** annak ellenére, hogy a terápiában használt hatóanyagok hatásosak az állatmodellekben. A prediktivitás gyengeségének néhány lehetséges okának összefoglalása látható az alábbi ábrán.

Megpróbálunk krónikus betegségeket akut vagy szubkrónikus állatkísérletekkel modellezni

- ▶ A rágcslók maguktól "meggyógyulnak" annak ellenére, hogy krónikusan stimuláljuk őket akár allergénnel, akár egyéb gyulladásokkeltővel
- ▶ Az "active-to-lead" fejlesztési időszak szűk krónikus kísérletek végzésére, lassú a vegyész felé a visszacsatolás
- ▶ Annak ellenére, hogy az állatokat allergizáljuk vagy cigaretta füstnek tesszük ki, az állat nem lesz asztmás vagy COPDs.
- ▶ preventív adagolás állaton, kuratív emberen

A rágcslók anatómiája és fiziológiája jelentősen különbözik az emberekéétől

- ▶ A tudományos mechanizmus tanulmányok főleg rágcsló kísérletből származnak, és feltételezzük, hogy emberben is ugyanazon molekuláris mechanizmusok működnek.
 - target validáció GMO egerekkel
- ▶ Nem lehet minden kísérletet főemlősön végezni. Még ha lehetne is, akkor sem lesz az allergiássá tett majom asztmássá, a cigarettáztatott majom COPD-sé.
- ▶ Kévs tapasztalat "humanizált" egerekkel

A hazai együttműködési lehetőségét az alábbiakban látjuk:

1. Betegség, betegségcsoport egyértelmű kijelölésében (chronic obstructive pulmonary disease, severe asthma, irritable bowel disease, chronic pancreatitis)
2. Jól definiált fenotípusok kiválasztásában (esetleg klinikai vizsgálatban részvétel)
3. A kiválasztáshoz diagnosztikai non-invazív módszerek, eszközök kifejlesztésében
4. Fenotípus specifikus molekuláris targetek kijelölésében (klinikai oldalról jövő igény)
5. Állatmodellek prediktivitásának javításában (klinikusok elvárásainak leginkább megfelelő farmakodinámiás jellemzés)
6. Translational research
7. A személyreszabott gyógyítás (personalized medicine) elvárásainak megfelelő új K+F modell kidolgozása, fejlesztése.
8. Komplet egészségügyi szolgáltatás kidolgozása, beleértve a társbetegségek kezelését is (diagnosztikumok-gyógyszerek-életmód-nyomonkövetés)

Neuro-immunmoduláns gyógyszerek hatásosságának kutatása

A múlt század közepéig a limitált diagnosztikus lehetőségek miatt az anamnézis felvétele és a fizikális orvosi diagnosztika dominált az egyes diagnózisok felállításában. A laboratóriumi, EKG és radiológiai tevékenység szupportív jellegű volt. Az évszázad második felében (elsősorban a 70-es évek közepétől kezdődően) domináns jellegűvé vált az objektív bizonyítékokon alapuló orvosi ellátás (**Evidence-Based Medicine, EBD**). Ez a folyamat nagymértékben hozzájárult az immunológiai alapkutatások és a klinikai immunológia diagnosztikájának és terápiájának fejlődéséhez is.

Alapvető tényként leszögezhető, hogy az EBM elvei szerint végzett kutatások igazolták azt a tényt, hogy az autoimmun megbetegedésekben az autoantigének bemutatása az MHC molekulák révén a felismerési fázisban ugyanúgy történik, mint nem saját antigének esetében. Fontos továbbá, hogy az autoantigénekre adott specifikus választ a recipiens szervezet antigén-felismerő receptorai határozzák meg.

Az immunmoduláns szerek kutatása jelenleg három fő irányt mutat. Ezek: **immunszuppresszió, immuntolerancia kialakítása, immunstimuláció**. Az immunmoduláció, valamint terápiájának rendkívül komplex témaköréből csak a neuro-immunmoduláció egy szegmensét kívánjuk bemutatni.

Az immunmoduláns szerek hatékonyságának aktuális elemzésében hivatkozási alapként a következő tényezőket kell figyelembe venni:

- Jelen kutatási lehetőségek,

- Jelen diagnosztikai lehetőségek,
- Jelen terápiás lehetőségek.
- Mit kell változtatnunk?
- Mi lehet a racionális gyógyszerkutatás és –terápia stratégiája?

Fenti kérdésekre – a hatékonyság elemzése során – az autoimmun steady state – ASS – állapotának változásaiból kell kiindulnunk. Saját tapasztalataink alapján véleményünket a sclerosis multiplex (SM) klinikai kutatási eredményei fényében a következők szerint fogalmazzuk meg:

A neuro-immunmoduláció lényege egy kétirányú kapcsolat és egyensúlyi állapot az immunrendszer és az idegrendszer között. **Az ASS megváltozása** egy átmeneti regulációs zavar után újabb egyensúlyi állapotot alakít ki. **Ennek típusos esete a neurológiában az SM.** Ennek patológiai lényege: a központi idegrendszer krónikus, progresszív, gócos megbetegedése, melynek etiológiájában az autoimmun mechanizmus a legelfogadottabb. Tüneteinek hátterében az axonok velőhüvelyének károsodása, továbbá az oligodendrocyta- és axonpusztulás áll.

Immunmoduláció az SM-nél = immunszuppresszió + immuntolerancia.

Ennek terápiás eszköze a Copaxone 20 mg injekció klinikai alkalmazása, amelyet 586 betegnél végzett vizsgálatokból összegeztünk. A készítmény hatása egy kettős támadáspontú gyulladásgátló mechanizmus, valamint egy neuroprotektív effektus.

Neuro-immunmoduláció kutatási lehetőségei

- Hatékonyság mérése a preklinikai fázisban

Alapvető kérdések: Van-e állatmodell? Ha van, segít-e a patomechanizmus tisztázásában? Alkalmas-e a készítmény hatékonyságának igazolására? A preklinikai kutatás során az alkalmazott állatmodellek és a kapott immunpatológiai eredmények azt igazolták, hogy a rendkívül komplex immunológiai kórképeken is (pl. SM) érdemes folytatni a kutatást, mert a patomechanizmus igen sok pontja tisztázódott az elmúlt öt évben.

- Hatékonyság mérése a klinikai fázisban

Az előzőekben említett betegeknél végzett vizsgálatok azt igazolták, hogy jól szerkesztett, világos klinikai kutatási terv birtokában a hatékonyság mérése lehetséges, és végső konklúzióként a következők állapíthatók meg:

Egy súlyos, progresszív, rokkantsághoz vezető immunpatológiai kórképben is az immunmoduláns terápia révén a progresszió jelentős lassulása érhető el, akár 10 évet meghaladó (adataink szerint maximum 15 év) időtartamban is, a korán kezdett adekvát terápia révén. Ebben az értelemben (ebben a kórképben) beszélhetünk profilaktikus hatásról is. Ez a következtetés bizonyos megszorításokkal – elsősorban biológiai készítmények alkalmazásával – érvényes lehet az autoimmun betegségek más súlyos formáiban is (pl. GvHD megelőzése, Crohn-betegség).

Racionális K+F tervezés

Eszközei: világosan megfogalmazott vizsgálati célok, egyértelmű végpontokkal. Ez azt jelenti, hogy mind a preklinikai, mind pedig a klinikai fázisban pontos kísérleti tervet kell készíteni. Ezzel lényeges idő- és költségmegtakarítás érhető el, kb. 3-5 év időtartamban.

Az optimális tervezés **további eszközei:**

- Az egyes fázisok időtartamának maximalizálása, illetve optimalizálása,
- A lehetséges párhuzamosságok felhasználása,
- A korai humán fázis elkezdése izolált, kis létszámú csoportokban (max. 20 fő).

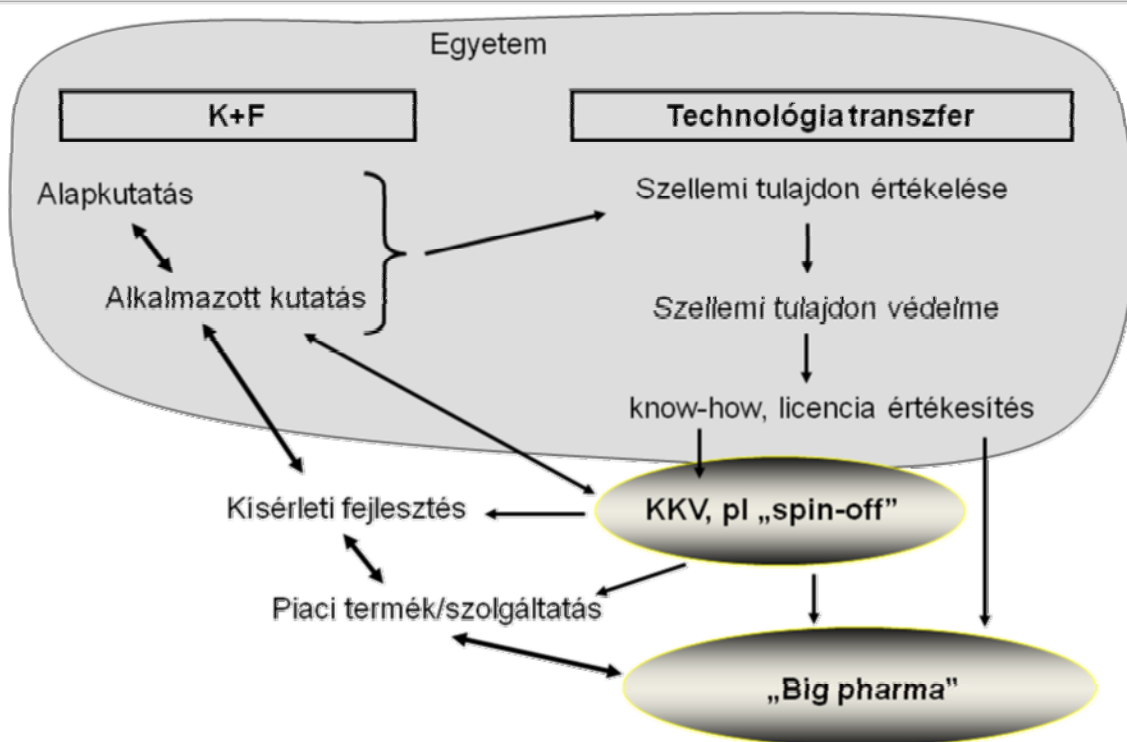
Formái: proof-of-concept (**POC**) vizsgálatok, selection of indications (**SI**), drug preformulation (**DPF**), optimal drug form = optimal bioavailability.

Limitáló tényezők: kinetikai vizsgálatok, citokinprofil meghatározása rutinszerűen, alacsony különbség a verum és a placebo ág között (SM-ben), a gyors információ-áramlás hiánya.

Hazai tudásintenzív kis és középvállalatok (KKV-k) szerepe a gyógyszerhatásosság kutatásában

Az utóbbi évtizedben, de elsősorban az innovációs törvény és az ipari és akadémiai szektor összefogását elősegítő pályázatok megjelenése óta, a hazai tudásintenzív KKV-k megjelentek és erősödnek. Azonban a hazai gyógyszeripari nagyvállalati kör jelenleg ezt a lehetőséget kevésbé használja ki, a hazai KKV-k elsősorban export tevékenységből illetve a pályázatokból élnek. A **hazai innovatív KKV-k megerősítése elsőrendű feladat a hazai gyógyszeripar versenyképességének növeléséhez**. Az innovációs folyamat az egyetemeken és akadémiai kutatóhelyek alapkutatási eredményeiből indulnak ki. Az alábbi ábrán az innovációs folyamat látható, és ebben az innovatív spin-off vállalkozások illetve tudásintenzív KKV-k szerepe látható. Az **egyetemi technológia transzfer irodák, illetve az ipari kapcsolatokkal foglalkozó szervezetek megerősítése megfelelő innovációs szakemberekkel** elsőrendű feladat, hogy a tudás intenzív vállalkozások megalakulását, és ezáltal a **hazai kutatási eredmények eredményesebb ipari hasznosítását** elérhessük.

Az innovációs folyamat: KKV-k kulcsszerepe



Egyetemközeli spin-off cégek a gyógyszeriparban

Klasszikus spin-off: egyetemi szabadalom hasznosítására épülő cég (független a tulajdonosi struktúrától). Az ilyen cégek "egytechnológiásak", ami üzleti szempontból igen kockázatos, kevesebb mint 10%-a marad életképes a piaci körülmények között. Igen korai fázisban befektetői tőkét igényelnek, mely hazánkban még nem elterjedt.

Jellegzetesen „közép európai spin-off (CEE spin-off)”:

Gyógyszeripari kapcsolatokkal rendelkező egyetemi kutatócsoportok alakultak „legális” vállalkozássá. Ezáltal az ipari minőségű munkára alkalmas kutatócsoportok „kiválasztódása” jött létre. Ezen cégek a szolgáltatásokból származó bevételekkel kitermelik a működési költségeket, és célzott K+F kutatásokkal saját szellemi alkotásait is kialakítják, melyek akár új targetek illetve innovatív állatmodellek lehetnek. A CEE spin-off előnye hogy nem válik egytechnológiás céggé, és alaptervekenysége biztosíthatja a fennmaradást. Licencia eladásokból akár függetlenségét megőrizve is biztosíthatja a fejlődéshez szükséges tőkét. Hátránya a lassú ütemű fejlődés.

Egyetem közeli spin-off vállalkozások és a tudás alapú gazdaság

A tudásintenzív KKV-k a tudás alapú gazdaság motorjai:

- Egyetemi szellemi termékeit megjelenítik a gazdaságban munkahelyet teremtet az egyetemi régiókban (hazánkban egyetlen kitörési pont) diplomásoknak, PhD hallgatóknak
- nagy arányú „outsourcing” helyi szolgáltatók felé: további munkahelyteremtés
- a spin-off cégek újabb egyetemi projektekbe fektetnek be: - újabb tudás újabb termékbe épülését segíti elő - az egyetemet plusz bevételhez juttatják
- befektetőket vonzanak a régióba (kockázati tőke, licencia eladás) újabb cégek alakulnak: öngerjesztő folyamat
- az innovatív gondolkodás elterjed és megjelenik az oktatásban, újabb cégek alakulnak: öngerjesztő folyamat
- „high-tech” iparágat erősíti, diverzifikálja a gazdaságot

Közép-kelet Európában Magyarország egyedülálló lehetőségei a K+F szektorban:

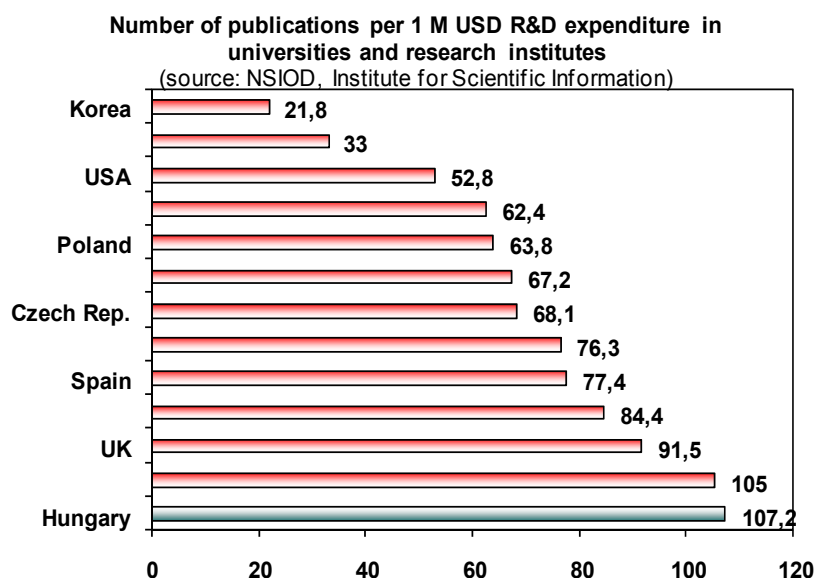
- Hazánkban a legmagasabb a részvétel a felnőtt és posztgraduális képzésben
- Magas képzettségű munkaerő versenyképes áron
- A GDP legnagyobb aránya fordítódik a felsőoktatásra, ez remélhetőleg megmarad
- A legnagyobb az aránya a K+F szektorban dolgozóknak
- Évszázados gyógyszeripari tradíciók
- Legjobb scientometriai mutatók az alap kutatásban, erős élettudományi egyetemi/akadémiai háttér
- A szabadalmak száma a népességre vonatkoztatva a legmagasabb, a legtöbb high-tech szabadalom/fő-vel büszkélkedhetünk
- Legtöbb pharma/biotech vállalkozás
- Sok a külföldi K+F szakember, aki haza szeretne jönni

A gyógyszeripar hagyományosan erős Magyarországon:

<u>Alapítva:</u>	<u>II. világháború utáni név:</u>	<u>Jelenlegi tulajdonos:</u>
1901 Gedeon Richter		hazai RT
1910 Alka	Chinoin	Sanofi-Aventis
1902 Rex	Biogal	TEVA
1912 Phylaxia	Human-Phylaxia	TEVA
1913 Dr. Wander	Egis	Servier
1927 Alkaloida		ICN
1995 Béres Gyógyszergyár		hazai Zrt

A külföldi tulajdonosok igen sok befektetést végeztek a hazai telephelyeken a K+F-be és a gyártásba.

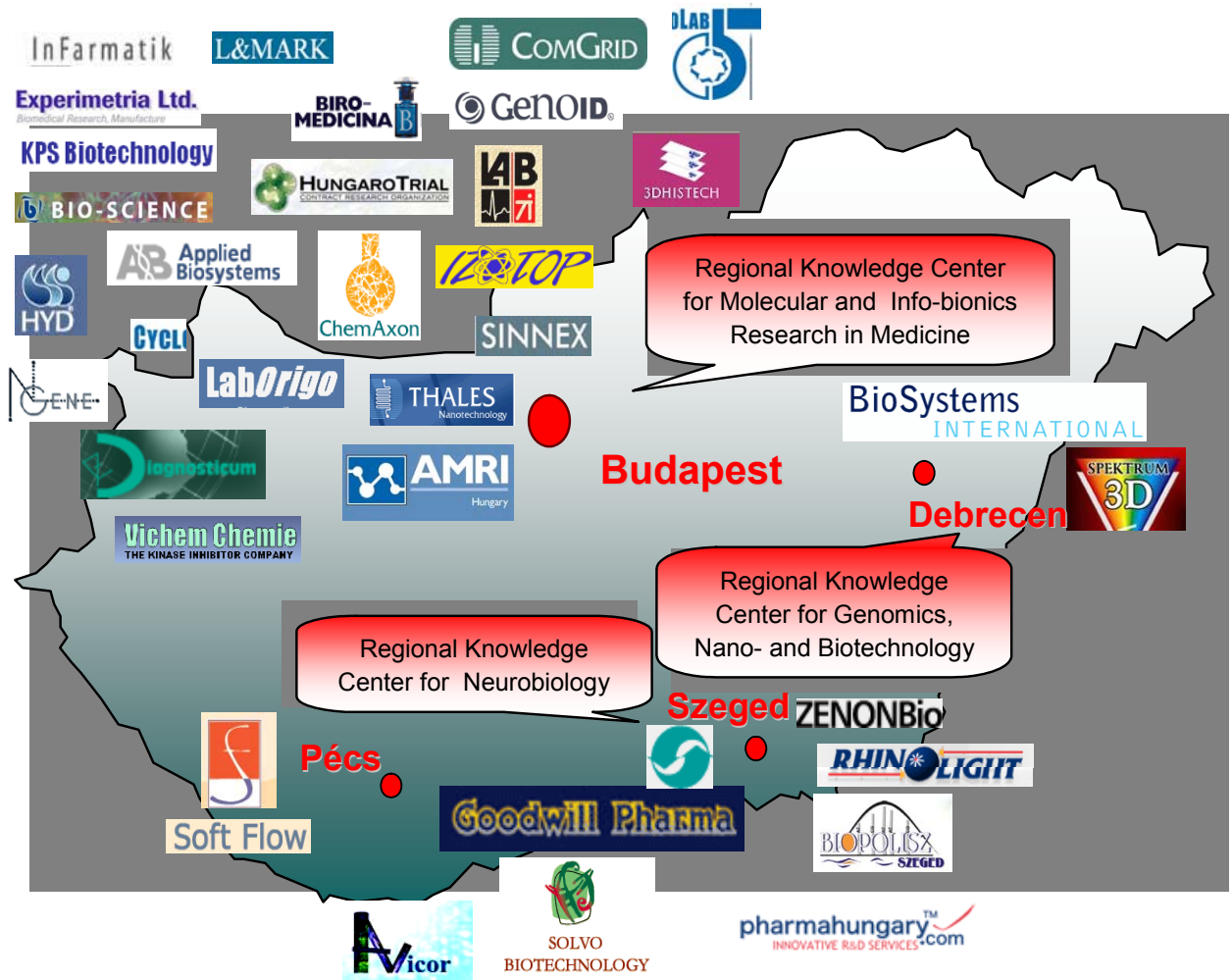
Hazánkban igen erős a minőségi alap kutatás és K+F humán tőke, és vezető szerepünk van a kutatási eredmények publikálásában a K+F-re fordított költségre vetítve (Isd alábbi ábra)



Hazánkban a legerősebb pharma/biotech szektorban a KKV-k jelenléte a 12 újonnan csatlakozott EU országok közül, melyek elsősorban Budapest, Szeged, és Debrecen körül csoportosulnak, Isd. alábbi ábra (természetesen a KKVk feltüntetése nem lehet teljes). A gyógyszeripar számára a hazai KKV beszállítói kör erősségeit és lehetőségeit az alábbiakban foglalhatjuk össze:

- Költséghatékony megoldás a gyógyszeriparnak: magas képzettségű munkaerőt, és innovatív megoldásokat igénylő feladatok ellátására: pl: in silico molekulatervezés, ADMETox, hatásosság screening modellek, proof-of-concept állatmodellek, biomarkerek stb
- Magas tudományos színvonal
- A hazai tulajdonú gyógyszergyárak függetlenségét és profitabilitását növelheti

- Multinacionális gyógyszergyárak hazai részlegének súlyát és eredményességét növelheti
- Munkaerő mobilitást és utánpótlást elősegítheti.



Jelenlegi akadályok a hazai K+F innováció fellendülésében

Infrastrukturális:

- Egyetemi technológia transzfer irodák fejletlensége
- Pharma/Biotech inkubátorok hiánya
- Pharma/biotech ipari parkok hiánya

K+F ráfordítások:

- adókedvezmények szűkössége
- K+F beszállítói klaszterek fejletlensége
- Beruházási támogatások hiánya
- Kockázati tőke hiánya
- hazai iparjogvédelmi szolgáltatások minősége, hiányos tapasztalata

K+F humántőke:

- Felsőfokú képzés hiányosságai, pl nincs “farmakológus” vagy gyógyszerőrzskönyvező” képzés
- magasan képzett szakemberek külföldre vándorlása
- magas jövedelemadó és járulékok terhek

Megoldási lehetőségek a hazai gyógyszeripari K+F innováció fellendüléséhez és a KKV szektor megerősödéséhez

- **adókedvezmények szélesítése** (pl beruházási támogatások, high tech eszközök amortizációs idejének csökkentése), kiszámítható adó és járulékok törvények
- innovatív KKV-k támogatása, **klaszterek képzése**
- **nagyvállalatok stratégiájának változása**, erősebb támaszkodás a hazai egyetemekre, KKV-kra
- **egyszerűsített pályázati rendszer**, szakmai szervezetek bevonása a célzott pályázatok előkészítésbe, meglévő hazai nagyipari igényekhez alkalmazkodás
- egyetemekkel egyeztetve a **megfelelő képzések indítása** állami támogatással
- K+F humán erőforrás **hazatelepülésének támogatása**
- **befektetői környezet javítása** hiteles és kiszámítható monetáris és fiskális politikával, EURO bevezetése
- pharma/biotech **ipari parkok támogatása**

Gyógyszeripari klaszter kezdeményezések szerepe a hazai gyógyszerhatásosság kutatásában

Az ipari klaszterek célja a regionális gazdaság szereplőinek együttműködő versenye, a szinergiák kiaknázásával a régió domináns iparágaiban, melyek exportképesek és a globális versenyben helytállnak.

A klaszterfejlesztés nemzetközi tapasztalatai alapján az ipari klaszterek ott tudnak sikeres vállalkozói hálózat működni, ahol a klaszter

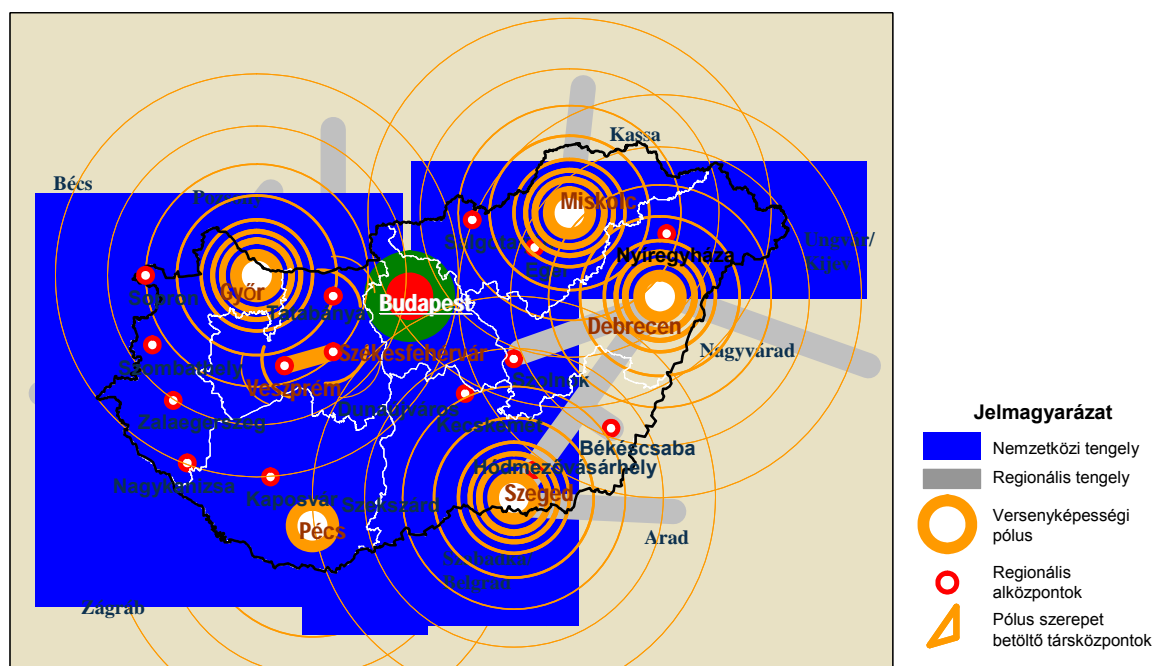
- alapvetően alulról induló kezdeményezésekre épít,
- magánszektor, főleg KKV-k által vezetett,
- meglévő képességekre, erősségekre, szinergiahatásokra, erőforrásokra, tradíciókra épít
- értéklánc-tudatos kezdeményezés alapú – magas hozzáadott értéket képvisel
- megfelelően fejlett üzleti környezetben működik
- Üzleti megfontolások által vezetett
- Befogadó „leadership” kultúra, magánszektor által vezetett széleskörű érdekelti részvétellel

Az EU versenyképességi pólus program koncepciója:

Fókuszban a nemzetközileg versenyképes Klaszterek, mint vállalkozásfejlesztési pillérek, amelyek stabil makrogazdaságban és kedvező üzleti környezetben, hozzájárulnak a sikeres gazdasági fejlődéshez, amelyhez az alábbi eredmények is szükségeltetnek:

- Magas hozzáadott értékű, innovatív tevékenységre történő specializáció
- Erős kooperáció a vállalatok, egyetemek, önkormányzatok között a hosszú távú verseny-képesség fenntartása érdekében

A hazai versenyképességi pólusokat és tengelyeket az alábbi ábra mutatja:



A pályázati támogatások legfontosabb javasolt paraméterei az egyes szinteken

	Akkreditáció			
	Induló klaszterek	Fejlődő klaszterek	Akkreditált klaszterek	Pólus innovációs klaszterek
Támogatható tevékenység	<ul style="list-style-type: none"> Klaszter menedzsment Közös szolgáltatás 	<ul style="list-style-type: none"> Menedzsment Közös szolgáltatás Közös beruházás 	<ul style="list-style-type: none"> Közös szolgáltatások Közös beruházások 	<ul style="list-style-type: none"> Szolgáltatás, beruházás Komplex központok
Összeg	<ul style="list-style-type: none"> 15-50 millió Ft 	<ul style="list-style-type: none"> 50-200 millió Ft 	<ul style="list-style-type: none"> 300-1.500 millió Ft 	<ul style="list-style-type: none"> 1.500-4.000 millió Ft
7 éves keret	<ul style="list-style-type: none"> 4-8 milliárd Ft 	<ul style="list-style-type: none"> 6-20 milliárd Ft 	<ul style="list-style-type: none"> 15-30 milliárd Ft 	<ul style="list-style-type: none"> 20-40 milliárd Ft
Támogatás célja	<ul style="list-style-type: none"> A klaszterbe szerveződő vállalkozások helyzetének megkönnyítése, a kezdeti akadályok legyőzésének segítése Klasztermenedzser szervezet támogatásával olcsón, jó minőségű szolgáltatáshoz juttatni a klaszteresedő vállalkozásokat 	<ul style="list-style-type: none"> A működőképes kooperációk támogatása a továbblépéshez A klasztertagok közötti bizalom elmélyítése közös beruházások támogatásával 	<ul style="list-style-type: none"> A már akkreditált klaszterek kutatási eredményének hasznosulását elősegítő K+F+I projektek kiemelt támogatása Új, innovatív termékek piacra vitele Bizonyítottan nemzetközileg is versenyképes klaszterek kialakulásának elősegítése 	<ul style="list-style-type: none"> A tapasztalatok függvényében a legsikeresebb klaszterek számára komplex háttér-infrastruktúra megteremtése

Forrás: PPI, EPAP

- Az akkreditációs címpályázat 2008. május 13-án megjelent
- A ROP-ok klaszterpályázatait 2008. május 30-án kiírták

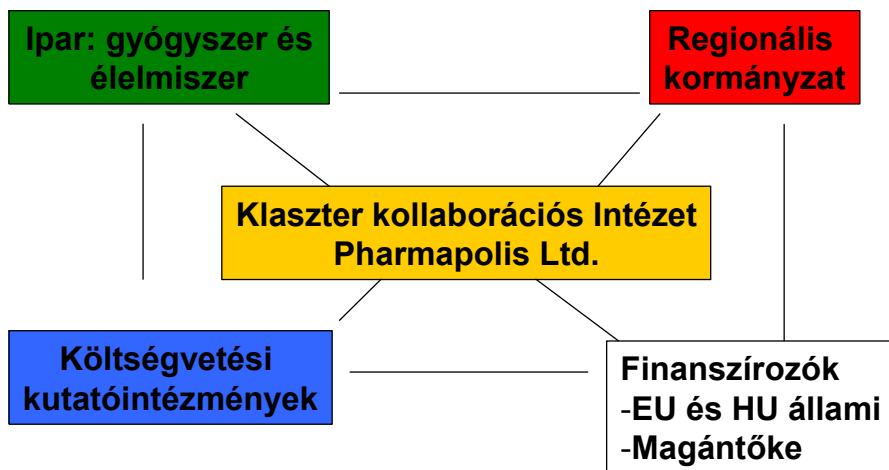
6

6

A 2009-es évben az akkreditált klaszterek számára kiírásra kerülnek a versenyképességet növelő pályázatok.

A klaszter képzés alapvető elemei

A hazai gyógyszeripari klaszterek ugyan kialakulófélben vannak, de még nem „termelnek”, annak ellenére, hogy a klaszterek működéséhez minden objektív feltétel adott, csupán szemléletváltásra lenne szükség, melynek első eleme a bizalomépítés. A gyógyszer **nagyipari cégek, a KKV-k, a finanszírozók (bankok, kockázati tőke, helyi önkormányzatok), és az egyetemek összefogásával, gyógyszeripari klaszterek megerősítésével** hosszú távon biztosítható a versenyképes hazai gyógyszeripar további fejlődése. A klaszterek résztvevőinek együttműködési sémája az alábbi ábrán látható.



1. Bizalomépítés
2. Kapcsolatok
3. Vízió és stratégia
4. Megvalósítás

