Inhalációs biológiai terápiák asztmában és COPD-ben

Technológiai áttörés vagy távoli jövőkép?

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

A súlyos asztma kezelésében az elmúlt évtizedben forradalmi változást hoztak a célzott biológiai terápiák (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab, depemokimab), amelyek – a reslizumab kivételével, ami intravénás infúzióban adandó – mind szubkután injekcióként kerülnek beadásra. COPD-ben a biológiai terápiák térnyerése lassabb, de a 2026-os tozorakimab fázis III eredmények és a GOLD 2026 biológiai terápiákat érintő frissítése jelzik, hogy ez a terület is gyors fejlődésben van.

Eközben egy új, technológiailag jóval nehezebb kihívást jelentő fejlesztési irány is megjelent: a biológiai hatóanyagok inhalációs, közvetlenül a tüdőbe juttatott formában történő alkalmazása. Jelen közlemény áttekinti ennek a területnek az aktuális állását: a legelőrehaladottabb klinikai fejlesztéseket (AZD8630/AMG 104 inhalációs anti-TSLP antitest-fragmens, valamint a kis molekulájú londamocitinib [AZD4604] inhalációs JAK1-gátló), a leállított programok (ecleralimab, elarekibep) tanulságait, a formulázási és gyógyszertechnológiai kihívásokat (fehérjestabilitás, immunogenitás, aggregáció), valamint a terület tudományos és kereskedelmi motivációit. A cikk konklúziója szerint az inhalációs biológiai terápia jelenleg még korai klinikai fázisban (I-IIa) lévő, ígéretes, de számos technológiai akadállyal küzdő terület, amelynek első, ténylegesen forgalomba kerülő készítménye reálisan csak több éven belül várható.

BEVEZETÉS: MIÉRT RELEVÁNS MOST EZ A TÉMA?

Az asztma és a COPD kezelésében az elmúlt két évtized egyik legnagyobb terápiás előrelépését a célzott, T2-típusú gyulladásos útvonalakra ható biológiai terápiák megjelenése jelentette. Az omalizumabtól (anti-IgE, 2003) a tezepelumabig (anti-TSLP, 2021) és a legújabban engedélyezett, féléves adagolású depemokimabig (anti-IL-5) hét különböző biológiai készítmény áll ma rendelkezésre súlyos asztmában, COPD-ben pedig a dupilumab és a mepolizumab már engedélyt kapott, a tozorakimab pedig pozitív fázis III eredmények után engedélyezési eljárás alatt áll.

Ezek a készítmények kivétel nélkül parenterálisan (szubkután injekcióban, ritkábban intravénásan) kerülnek beadásra, jellemzően havi vagy kéthavi gyakorisággal, orvosi felügyelet mellett vagy otthoni öninjekciózással. Ez a beadási mód – bár hatékony – több szempontból sem ideális: invazív, betegoldali kényelmetlenséggel jár, és mivel a hatóanyag a szisztémás keringésen keresztül jut el a tüdőbe, csak egy töredéke éri el ténylegesen a célszervet, ami magasabb szisztémás dózist és ezáltal nagyobb szisztémás mellékhatáskockázatot jelenthet, mint egy közvetlenül a tüdőbe juttatott készítmény esetében.

Ebből a felismerésből született meg az elmúlt 3-4 évben felgyorsuló kutatási irány: lehetséges-e a biológiai hatóanyagokat – amelyek jellemzően nagyméretű, komplex fehérjemolekulák – inhalációs úton, közvet-

lenül a légutakba juttatni, hasonlóan a hagyományos kis molekulájú inhalációs készítményekhez (ICS, LABA, LAMA)? Jelen cikk ezt a fejlődő területet tekinti át.

MIÉRT NEM EGYSZERŰ A BIOLÓGIAI HATÓANYAGOK INHALÁCIÓS ALKALMAZÁSA?

Mielőtt a konkrét fejlesztéseket bemutatnánk, fontos megérteni, miért maradt ez a terület asztmában és COPD-ben évtizedekig gyakorlatilag kiaknázatlan, miközben a kis molekulájú inhalációs készítményeket (szteroidok, bronchodilatátorok) évtizedek óta rutinszerűen alkalmazzák. Inhalációs fehérjekészítmény egyébként régóta létezik: a cisztás fibrózisban 1993 óta alkalmazott dornáz-alfa (rekombináns humán DNáz) porlasztással adott enzim[1]. Asztmában sem új az ötlet: az 1990-es évek végén az omalizumab elődjét (rhuMAb-E25) aeroszol formában is kipróbálták, de allergénprovokációs vizsgálatban nem mérsékelte az allergén okozta légúti választ[2] – az antitestet végül szubkután formában fejlesztették tovább.

Méret és molekulaszerkezet

A hagyományos inhalációs kis molekulák (pl. flutikazon, formoterol, umeklidínium) molekulatömege jellemzően 300-600 Da körüli, kémiailag stabil, kristályos vagy amorf szilárd anyagok, amelyek jól tolerálják a mikronizálást (a részecskeméret csökkentését inhalálható tartományba) és a hosszú távú tárolást. Ezzel szemben egy teljes monoklonális antitest (IgG) molekulatömege 150 000 Da körüli, komplex, háromdimenziós térszerkezettel rendelkező fehérje, amelynek biológiai aktivitása szorosan összefügg a pontos térszerkezet megőrzésével.

Formulázási és stabilitási kihívások

Egy 2025-ben megjelent, a Kindeva gyógyszeripari fejlesztő cég szakmai összefoglalója szerint a biológiai gyógyszerek fizikai-kémiai tulajdonságai (molekulaméret, töltés, konformációs stabilitás) egyedi formulázási kihívásokat jelentenek, és a hatékony pulmonális bevitelhez a gyógyszerformuláció és az inhalációs eszköz gondos, egymáshoz illesztett optimalizálása szükséges[3]. A nagy dózisigény miatt jellemzően porlasztók (nebulizátorok) vagy száraz por formulációk (DPI) a legalkalmasabb beviteli módok[3].

A porlasztásos (nebulizátoros) bevitel egyik fő technikai problémája a fehérjeaggregáció: *Mayor és munkatársai* 2021-es közleménye szerint az intravénás injekcióhoz fejlesztett antitest-formulációk gyakran nem alkalmasak közvetlenül inhalációs átalakításra, mivel a porlasztás mechanikai stressze (a folyadék apró cseppekké történő szétosztása) instabilitást és aggregációt okozhat a molekulákban[4].

Ibrahim és munkatársai 2023-as, a Journal of Pharmaceutical Sciences folyóiratban megjelent közleménye külön tárgyalja a fehérjeaggregátumok kockázatait inhalációs biológiai készítményeknél. Egereken végzett vizsgálatokban a porlasztás során keletkező IgG-aggregátumok a tüdőben immuntoxikus eseményeket váltottak ki, ami jelzi, hogy az aggregáció nem csupán hatásosság-csökkenési, hanem biztonságossági kockázatot is jelent[5].

A száraz por formulázás (spray-drying, spray-freeze-drying) elméletileg jobb hosszú távú stabilitást kínál a folyékony formulációkhoz képest, azonban maga a szárítási folyamat (magas hőmérséklet, mechanikai igénybevétel) szintén komoly stabilitási kockázatot jelent a fehérjeszerkezetre nézve[3]. Egy 2020-as, a Molecular Biomedicine folyóiratban megjelent áttekintés szerint viszonylag kevés, kifejezetten biológiai készítményekhez optimalizált segédanyagot (excipienst) vizsgáltak eddig – ezek túlnyomó része ciklodextrin-alapú –, és mivel egy adott segédanyag hatékonysága fehérjénként (szekvenciafüggően) eltérő lehet, minden új molekulánál gyakorlatilag egyedi, próba-szerencse alapú fejlesztési folyamatra van szükség[6].

Immunogenitás

A légúti nyálkahártya jelentős immunológiai aktivitással rendelkező szövet, amely ismételt, közvetlen fehérje-expozíció esetén elméletileg fokozott immunogenitási kockázatot hordozhat a szisztémás beadáshoz képest. Bár az eddigi inhalációs fehérjekészítmények (pl. inhalációs inzulin) klinikai tapasztalatai szerint az esetlegesen kialakuló antitestek nem jártak egyértelműen káros hatással, *Ibrahim és munkatársai* hangsúlyozzák, hogy ez a kérdés minden új molekulánál egyedi vizsgálatot igényel, mivel az adaptív immunválasz kiváltása molekulafüggő jelenség[5].

A JELENLEG LEGELŐREHALADOTTABB KLINIKAI FEJLESZTÉSEK

AZD8630/AMG 104: inhalációs anti-TSLP antitest-fragmens

A jelenleg aktív programok közül a legelőrehaladottabb, legjobban dokumentált fejlesztés az AZD8630/AMG 104, amelyet az AstraZeneca és az Amgen közösen fejleszt közepes-súlyos asztma kezelésére. A készítmény egy inhalálható, humán IgG1λ antitest antigénkötő fragmens (Fab), amelyet úgy terveztek, hogy megkösse a TSLP-t (tímusz stroma limfopoietin), megakadályozva annak kötődését a TSLP-receptor és az IL-7 receptor-alfa lánc komplexéhez, ezáltal blokkolva a TSLP jelátvitelt[7].

A molekuláris tervezés logikája. A fejlesztők szerint a Fab-fragmens (a teljes antitest egy kisebb, az antigénkötő régiót tartalmazó része) kis mérete teszi lehetővé, hogy inhalációs biológiai terápiaként fejlesszék, közvetlenül a légúti hámsejtekhez juttatva a hatóanyagot, ahol a TSLP kiváltja a többszörös gyulladásos útvonalakat[8]. Ez azért fontos tervezési döntés, mert a Fab-fragmens molekulatömege (kb. 50 kDa) jelentősen kisebb, mint egy teljes IgG antitesté (150 kDa), ami elméletileg jobb formulázhatóságot és stabilitást tesz lehetővé.

Klinikai fejlesztési státusz és eredmények. A 2026-ban a Journal of Allergy and Clinical Immunology folyóiratban megjelent, első humán (first-in-human) fázis I vizsgálat két részből állt: az A rész egyszeres és többszörös, emelkedő dózisú (0,2-16 mg) vizsgálat volt egészséges felnőtteknél, napi egyszeri inhalációs adagolással 14 napig; a B rész pedig kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt közepes-súlyos asztmás, emelkedett FeNO-értékű (≥30 ppb) felnőtteknél, akik 0,4, 2, illetve 8 mg AZD8630/AMG 104-et vagy placebót kaptak napi egyszeri adagolásban, 28 napig[7].

Az eredmények szerint a készítmény jól tolerálható volt, alkalmas napi egyszeri adagolásra, és klinikailag jelentős, szignifikáns FeNO-csökkenést mutatott, ami alátámasztja a farmakodinámiás aktivitást és indokoltá teszi a dózis-válasz optimalizálás folytatását[7]. Egy, az Európai Légzőgyógyászati Társaság (ERS) 2024-es kongresszusán bemutatott részletesebb elemzés szerint a szabad TSLP-szint a szérumban csökkent, a TSLP/gyógyszer-komplex szintje dózisfüggően emelkedett a placebóhoz képest mind egészséges alanyoknál, mind asztmás betegeknél, összhangban a célpont-kötődéssel (target engagement) és a farmakokinetikával; a FeNO-csökkenés statisztikailag szignifikáns volt asztmásoknál a placebóhoz képest (23%-os csökkenés, egyoldalú p=0,037), amely már a 7. naptól a kezelés végéig (28. nap) kimutatható volt[9].

Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a FeNO csak helyettesítő (surrogate) végpont, a vizsgálat kis esetszámú és mindössze 28 napos volt, az egyoldalú p=0,037 pedig mérsékelt bizonyító erejű; exacerbációs vagy tüdőfunkciós hatásról egyelőre nincs adat[7].

Érdekeltségi és fejlesztési kontextus. A vizsgálatot az AstraZeneca és az Amgen finanszírozta; a szerzők között mindkét cég alkalmazottai szerepelnek[7]. Az AstraZeneca a 2024-es és 2025-ös üzleti évről szóló éves jelentése szerint az AZD8630 jelenleg II. fázisban van, az Amgennel közös fejlesztésben, TSLP-t célozva[10,11]. A fejlesztők explicit módon a tezepelumab (Tezspire, szintén AstraZeneca-Amgen közös termék, szubkután anti-TSLP antitest) sikerére építenek. Azt a koncepciót víve tovább inhalációs formában, hogy „a TSLP a gyulladásos kaszkád tetején elhelyezkedő, klinikailag már bizonyított célpont"[8].

Tanulságos előzmény: ecleralimab. Az első inhalációs anti-TSLP Fab-fragmens nem az AZD8630, hanem a Novartis ecleralimabja (CSJ117) volt, amely enyhe atópiás asztmában, allergénprovokációs vizsgálatban szignifikánsan mérsékelte az allergén okozta bronchokonstrikciót és légúti gyulladást[12]. A készítmény fázis II vizsgálatokig jutott, a Novartis azonban a fejlesztést később leállította – ami jelzi, hogy a koncepció igazolása önmagában nem biztosítja egy inhalációs biológiai jelölt továbbjutását.

Londamocitinib (AZD4604): inhalációs JAK1-gátló

Az AstraZeneca másik fejlesztése a londamocitinib (AZD4604), egy inhalációs, szelektív JAK1-gátló. Az első humán, fázis I vizsgálatban napi kétszeri inhalációval jól tolerálható volt, és enyhe asztmás, emelkedett FeNO-értékű betegeknél gyors FeNO-csökkenést okozott[13]; közepes-súlyos asztmában végzett fázis IIa vizsgálata (NCT06020014) 2025 októberében zárult le. Az inhalációs JAK1-gátlás elméletileg szélesebb spektrumú gyulladáscsökkentő hatást tehet lehetővé, mint egyetlen citokin (pl. TSLP vagy IL-5) célzott blokkolá-

sa. Az AstraZeneca 2025-ös éves jelentése szerint az AZD4604 potenciálisan blokkolhatja mind a T2-magas, pro-gyulladásos útvonalakat (IL4/13, TSLP), mind a T2-alacsonyabb útvonalakat (IL6, interferon)[10].

Fontos megjegyezni, hogy az AZD4604 nem klasszikus értelemben vett „biológiai" (fehérje alapú) készítmény, hanem kis molekulájú, célzott jelátvitel-gátló – ugyanakkor mechanizmusát tekintve a biológiai terápiákéhoz hasonló, célzott immunmodulációs hatást fejt ki, csak kis molekulájú, nem fehérje alapú formában, ami elméletileg egyszerűbb formulázhatóságot tehet lehetővé, mint egy valódi antitest-alapú molekula esetében.

Elarekibep: inhalációs IL-4 receptor-alfa inhibitor – egy tanulságos leállítás

Az elarekibep (PRS-060/AZD1402) egy lipokalin alapú, úgynevezett anticalin-fehérje, amely az IL-4 receptor-alfát – vagyis a dupilumab célpontját – gátolja, de a teljes antitestnél lényegesen kisebb fehérje formájában; így valódi inhalációs biológiai készítménynek tekinthető. A közepes-súlyos asztmában indított APATURA fázis IIa vizsgálatot[14] az AstraZeneca 2023 júniusában leállította, miután egy 13 hetes toxikológiai vizsgálatban új, nem klinikai biztonságossági eltérések merültek fel[15]. Az eset jól mutatja, hogy a kisebb molekulaméret önmagában nem garantálja egy inhalációs fehérjekészítmény biztonságosságát, és hogy a tüdőbe juttatott fehérjék lokális toxikológiája önálló kockázati tényező.

Bispecifikus antitestek – a következő generáció koncepciója

Egy 2026 januárjában, az RSC Pharmaceutics folyóiratban megjelent áttekintés az asztma endotípusainak immunológiai alapjait, a jelenlegi monoklonális antitest-terápiák korlátait, valamint a bispecifikus antitestek (bsAb-k) tervezését, mechanizmusait és klinikai fejlődését vizsgálja[16]. A bispecifikus antitestek egyidejűleg két különböző gyulladásos útvonalat céloznak meg, szélesebb immunmodulációs hatást és potenciálisan jobb betegségkontrollt kínálva heterogén asztma-fenotípusoknál[16].

A közlemény részletesen elemzi az inhalációs biológiai gyógyszerbevitel megvalósíthatóságát és kihívásait bsAb-k esetében, beleértve a formulázási stratégiákat és az eszközoptimalizálást, és kiemelten foglalkozik az inhalálható bsAb-k fejlesztésének szükségességével T2-alacsony asztmában[16] – ez utóbbi azért különösen fontos, mert a jelenleg elérhető biológiai terápiák (beleértve a fejlesztés alatt álló inhalációs jelölteket is) túlnyomórészt T2-magas gyulladásos mechanizmusokat céloznak, miközben a T2-alacsony, nem-eozinofil asztmás betegek számára jelenleg gyakorlatilag nincs célzott biológiai terápiás opció.

COPD-SPECIFIKUS FEJLEMÉNYEK: TOZORAKIMAB ÉS A SZÉLESEBB PIPELINE

Bár jelen cikk elsősorban az inhalációs biológiai fejlesztésekre fókuszál, fontos kontextust ad a COPD-s biológiai terápiák tágabb (egyelőre túlnyomórészt injekciós) fejlesztési helyzete, mivel ez jelzi, milyen célpontok és mechanizmusok iránt van jelenleg a legnagyobb szakmai érdeklődés – ezek a célpontok potenciálisan jövőbeli inhalációs fejlesztések alapjául is szolgálhatnak.

A tozorakimab egy „első az osztályában" (first-in-class), humán IgG monoklonális antitest, amely az IL-33-hoz kötődik, és az IL-33 redukált és oxidált formájának jelátvitelét egyaránt gátolja, így a gyulladás mérséklése mellett a nyákdiszfunkció körforgását is befolyásolhatja[17]. 2026 márciusában az AstraZeneca bejelentette, hogy a tozorakimab elérte az elsődleges végpontot (a közepes-súlyos exacerbációk éves gyakoriságának csökkentése) mind az OBERON, mind a TITANIA fázis III vizsgálatban[17]. A két vizsgálat teljes eredményeit a 2026. szeptemberi ERS-kongresszuson mutatták be, és a New England Journal of Medicine-ben közölték[18]; a hatás a vér-eozinofilszámtól és a dohányzási státusztól függetlenül érvényesült. A vizsgálatok az AstraZeneca LUNA fázis III programjának részei[10]. A tozorakimab jelenleg szubkután injekciós formában fejlesztett készítmény, nem inhalációs – de mechanizmusa (IL-33 célzás) releváns lehet jövőbeli inhalációs fejlesztések szempontjából is.

Ezzel szemben egy másik, releváns negatív eredmény: az AstraZeneca 2025-ös éves jelentése szerint a benralizumab fázis III RESOLUTE vizsgálata COPD-ben számszerű javulást mutatott, de nem érte el az elsődleges végpontot (a COPD-exacerbációk csökkentését)[10] – ez jól illusztrálja, hogy a biológiai terápiák COPD-ben való alkalmazása az asztmához képest, lényegesen komplexebb és kevésbé kiforrott terület, ahol a T2-

magas biomarkerek (pl. eozinofilszám) kevésbé egyértelműen prediktívek a terápiás válaszra nézve, mint asztmában.

Egy 2026 januárjában, a Journal of Allergy and Clinical Immunology folyóiratban megjelent, gyermek- és felnőttkori súlyos asztma biológiai terápiáit összefoglaló review kiemeli, hogy az elmúlt 1-2 évben (2024-2025) számos új molekula (például a verekitug, egy TSLP-receptor elleni antitest) jelent meg korai klinikai fázisban, jelezve, hogy a terület fejlődése nem lassul, sőt gyorsul[19].

MIÉRT FONTOS EZ KLINIKAI SZEMPONTBÓL? AZ INHALÁCIÓ POTENCIÁLIS ELŐNYEI

Egy 2025-ben, a Drug Delivery and Translational Research folyóiratban megjelent áttekintés szerint az intravénás beadás 100%-os biohasznosulást biztosít és gyors szisztémás eloszlást tesz lehetővé, de klinikai felügyeletet igényel, és gyakran nem éri el a kellő gyógyszerkoncentrációt a tüdőben, különösen a légúti célpontú monoklonális antitestek esetében; ezzel szemben a szubkután injekció, bár kényelmesebb, mint az intravénás beadás, késleltetett felszívódással jár, és hasonlóan korlátozott tüdőkoncentrációt eredményez[20]. A szerzők szerint ebből következően, betegközpontú szempontból, az inhaláció non-invazív jellege, a lehetséges dóziscsökkentés és a kevesebb szisztémás mellékhatás javíthatja a terápiás adherenciát az injekciós kezelésekhez képest[20].

Ez az érvelés – vagyis hogy a helyi, célzott bevitel alacsonyabb dózis mellett is hatékonyabb lehet, mint a szisztémás bevitel, miközben kevesebb szisztémás mellékhatással jár – megegyezik azzal az alapelvvel, amely évtizedek óta indokolja a hagyományos inhalációs kis molekulájú készítmények (ICS, LABA, LAMA) alkalmazását a szisztémás szteroidokkal vagy orális bronchodilatátorokkal szemben. A kérdés az, hogy ez az elv mennyiben ültethető át sikeresen a jóval komplexebb, nagyméretű biológiai molekulákra.

TECHNOLÓGIAI PLATFORMOK ÉS FEJLESZTÉSI STRATÉGIÁK

A formulázási irodalom áttekintése alapján két fő technológiai platform verseng jelenleg az inhalációs biológiai készítmények fejlesztésében.

***Porlasztásos (nebulizátoros) bevitel**:* ez a leggyorsabban fejleszthető platform, különösen nagyobb molekulák és magasabb dózisok esetén, mivel nem igényel további szárítási/mikronizálási lépést – a folyékony formuláció közvetlenül aeroszolizálható[3]. Fő hátránya – amint a formulázási kihívásoknál bemutattuk – a mechanikai stressz okozta fehérjeaggregáció kockázata.

***Szárazpor formulázás**:* elméletileg jobb hosszú távú stabilitást és tárolhatóságot kínál, mivel a szilárd, alacsony víztartalmú állapot lassítja a kémiai degradációs folyamatokat[3]. A spray-drying (porlasztva szárítás) és spray-freeze-drying (porlasztva fagyasztva szárítás) technikák egyre kifinomultabb segédanyag-rendszerekkel (elsősorban ciklodextrin-alapú stabilizátorokkal) igyekeznek megőrizni a fehérje natív szerkezetét a szárítási folyamat során[21].

KERESKEDELMI ÉS STRATÉGIAI KONTEXTUS

Az inhalációs biológiai fejlesztéseket jelenleg elsősorban nagy, meglévő biológiai terápiás portfólióval rendelkező gyártók viszik előre (az aktív programok közül elsősorban az AstraZeneca, részben az Amgennel közösen; a Novartis hasonló programja leállt), nem pedig kifejezetten inhalációs technológiára specializálódott cégek. Ez a mintázat arra utal, hogy a fejlesztés stratégiai logikája jelenleg elsősorban a már klinikailag bizonyított célpontok (TSLP, IL-4Rα) „életciklus-menedzsmentjéhez" kapcsolódik – vagyis a már sikeres szubkután készítmények (pl. tezepelumab) mechanizmusát viszik át egy elméletileg kényelmesebb, alacsonyabb szisztémás terhelésű beviteli formába –, nem pedig teljesen új célpontok felfedezéséhez.

A HCPLive szakportálon 2026 júniusában megjelent, klinikai szakértői fórumot összefoglaló cikk szerint az asztma és a COPD ellátásában a biológiai terápia megválasztását jelenleg nagyrészt az határozza meg, hogy a készítmény szerepel-e a támogatott gyógyszerek listáján, és milyen feltételekkel írható fel, továbbá az előzetes engedélyezési eljárások és a gyakorlati (nem kizárólag biomarker-alapú) szempontok. A GOLD 2026 pedig már hivatalosan is beépítette ezeket a szereket a COPD-kezelési algoritmusba[22]. Hazánkban a hozzáférést elsősorban a NEAK finanszírozási rendje és a kijelölt kezelőcentrumok rendszere szabja meg. A tendencia azt jelzi, hogy a jelenleg még kizárólag injekciós

készítmények egyre inkább a rutin klinikai gyakorlat részévé válnak, ami hosszabb távon megalapozhatja egy jövőbeli inhalációs alternatíva klinikai és kereskedelmi elfogadottságát is. Óvatosságra int ugyanakkor az inhalációs inzulin példája. A 2006-ban engedélyezett készítményt a gyártó kereskedelmi sikertelenség miatt már 2007-ben kivonta a forgalomból. A technológiai megvalósíthatóság tehát nem jelent automatikusan piaci sikert – különösen, ha a betegek és az orvosok számára az új beviteli mód nem egyértelműen kényelmesebb a meglévő, ritka adagolású injekcióknál.

KORLÁTOK, NYITOTT KÉRDÉSEK ÉS REALISZTIKUS IDŐTÁVOK

A fentiek alapján fontos reális képet adni arról, hol tart valójában ez a terület, elkerülve mind a túlzott optimizmust, mind a szükségtelen szkepticizmust.

Ami biztosan állítható

– Létezik legalább egy, kellően előrehaladott (fázis I lezárva, pozitív proof-of-mechanism eredményekkel, fázis II-ben lévő) inhalációs biológiai jelölt (AZD8630/AMG 104), amely igazolta a koncepció alapvető megvalósíthatóságát: egy antitest-fragmens biztonságosan, jól tolerálhatóan, napi egyszeri adagolással inhalálható, és mérhető farmakodinámiás hatást (FeNO-csökkenés) fejt ki.
– A formulázási technológia (spray-drying, spray-freeze-drying, célzott segédanyag-fejlesztés) aktívan fejlődik, számos 2024-2026-os közlemény jelzi a terület élénk kutatási aktivitását.
– A klinikai és kereskedelmi motiváció egyértelmű, a szisztémás mellékhatások csökkentése és az adherencia javítása mindkét oldalról (beteg és gyártó) erős érdek.

Amit még nem tudunk, illetve ami korlátozza a fejlődést

– Egyetlen inhalációs biológiai készítmény sincs még fázis III vizsgálatban asztma/COPD indikációban – a legelőrehaladottabb jelöltek is csak fázis II-ben tartanak.
– A hosszú távú immunogenitási profil (ismételt, éveken át tartó inhalációs fehérje-expozíció hatása) egyelőre nem ismert kellő hosszú távú humán adat alapján.
– A teljes méretű monoklonális antitestek inhalációs formulázása lényegesen komolyabb technológiai kihívást jelent, mint a kisebb Fab-fragmenseké, a nem-antitest fehérjevázas molekuláké vagy a kis molekulájú célzott gátlóké (pl. londamocitinib) – ez azt jelezheti, hogy a fejlesztés első hulláma inkább ezekre fog koncentrálódni. Az elarekibep toxikológiai okból történt leállítása ugyanakkor mutatja, hogy a kisebb méret önmagában nem garantálja a biztonságosságot.
– A lemorzsolódás már most jelentős: két korábbi inhalációs fehérjejelölt, az ecleralimab és az elarekibep fejlesztése is leállt.
– A gyártási skálázhatóság (egy stabil, reprodukálható minőségű inhalációs biológiai készítmény nagyipari méretű előállítása) egyelőre nyílt kérdés, amelyre a szakirodalom is csak korlátozottan tér ki.

Realisztikus időtáv

Figyelembe véve, hogy a legelőrehaladottabb jelölt (AZD8630/AMG 104) jelenleg fázis II-ben van, és egy tipikus gyógyszerfejlesztési ciklusban a fázis II-től a forgalomba hozatalig jellemzően 5-8 év telik el (fázis III vizsgálatok, hatósági engedélyezés), reálisan a 2030-as évek első felére tehető az első, ténylegesen forgalomba kerülő inhalációs biológiai készítmény várható megjelenése asztma vagy COPD indikációban, feltéve, hogy a jelenlegi fázis II eredmények megerősítést nyernek.

Hatósági szempontok

Külön említést érdemel, hogy az inhalációs biológiai készítmények hatósági engedélyezése (FDA, EMA) módszertanilag is új terepet jelent mind a gyártók, mind a hatóságok számára. A biológiai készítmények engedélyezése hagyományosan a parenterális (injekciós) készítményekre kidolgozott irányelveken alapul, amelyek részben más szempontokat (pl. szubvizibilis részecskeszám-határértékek) helyeznek előtérbe, mint amelyek egy inhalációs készítmény esetében relevánsak lennének.

Ibrahim és munkatársai 2023-as közleménye külön felhívja a figyelmet arra, hogy a szubvizibilis részecskékre vonatkozó jelenlegi hatósági iránymutatás nem kifejezetten a fehérjeaggregáció in vivo kockázatának vagy az immunogenitásnak a kezelésére lett kialakítva, hanem inkább a kapilláris-elzáródás elkerülésére parenterális formuláknál – ami azt jelzi, hogy az inhalációs biológiai készítmények számára valószínűleg új, kifejezetten erre a beviteli módra szabott szabályozói keretrendszer kialakítására lesz szükség, ami önmagá-

ban is időigényes folyamat lehet, és további bizonytalanságot visz a fejlesztési időtáv becslésébe[5].

ÖSSZEFOGLALÁS

Az inhalációs biológiai terápiák fejlesztése asztmában és COPD-ben egy aktívan fejlődő, tudományosan jól megalapozott, de klinikailag még korai stádiumban lévő terület. A legelőrehaladottabb jelölt, az AZD8630/AMG 104 inhalációs anti-TSLP antitest-fragmens, fázis I vizsgálatban igazolta a koncepció alapvető megvalósíthatóságát, és jelenleg fázis II-ben van. Emellett kis molekulájú, célzott inhalációs gátlók (pl. a londamocitinib/AZD4604 JAK1-gátló) is klinikai fejlesztés alatt állnak, két korábbi inhalációs fehérjejelölt (ecleralimab, elarekibep) fejlesztése viszont leállt – ami a terület valós kockázataira is figyelmeztet. Ugyanakkor egyetlen készítmény sincs még fázis III vizsgálatban, így reálisan több évet, valószínűleg a 2030-as évek elejéig kell várni az első, ténylegesen elérhető inhalációs biológiai terápiáig. Addig is a terület fejlődését érdemes folyamatosan figyelemmel kísérni, mivel sikeres klinikai validáció esetén ez alapvetően átalakíthatja a súlyos asztma és COPD kezelésének paradigmáját, különösen az adherencia és a szisztémás mellékhatás-profil javítása szempontjából. ■

IRODALOMJEGYZÉK

1. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331(10): 637-642.
2. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 1023-1027.
3. Kindeva Drug Delivery. Opportunities and challenges for inhalation drug delivery of biologics [internet]. Kindeva Drug Delivery; 2025 [hozzáférés: 2026. aug.]. Elérhető: https://www.kindevadd.com/resources/opportunities-and-challenges-for-inhalation-drug-delivery-of-biologics-2/
4. Mayor A, Thibert B, Huille S, et al. Inhaled antibodies: formulations require specific development to overcome instability due to nebulization. *Drug Deliv Transl Res* 2021; 11(4): 1625-1633.
5. Ibrahim M, Wallace I, Ghazvini S, et al. Protein aggregates in inhaled biologics: challenges and considerations. *J Pharm Sci* 2023; 112(5): 1341-1344.
6. Matthews AA, Ee PLR, Ge R. Developing inhaled protein therapeutics for lung diseases. *Mol Biomed* 2020; 1(1): 11.
7. Doffman SR, Dosanjh DPS, Sadiq MW, et al. AZD8630/AMG 104, an inhaled anti-thymic stromal lymphopoietin antibody fragment, for moderate-to-severe asthma: phase 1 randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2026; 158(2): 432-442.
8. Anti-TSLP therapy reduces inflammation in moderate to severe asthma [internet]. *Healio* 2024. máj. 22. [hozzáférés: 2026. aug.]. Elérhető: https://www.healio.com/news/allergy-asthma/20240522/antitslp-therapy-reduces-inflammation-in-moderate-to-severe-asthma
9. Scott IC, Kovacina K, Cardner M, et al. Proof of mechanism for an inhaled anti-TSLP fragment antibody, AZD8630/AMG104, in a phase 1 study in healthy adults and asthma patients [absztrakt]. *Eur Respir J* 2024; 64(Suppl 68): OA3652.
10. AstraZeneca PLC. Annual report & Form 20-F information 2025 [internet]. AstraZeneca; 2026 [hozzáférés: 2026. aug.]. Elérhető: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/901832/000110465926019110/tm261135d3_ex99-1.pdf
11. AstraZeneca PLC. Annual report & Form 20-F 2024 [internet]. AstraZeneca; 2025 [hozzáférés: 2026. aug.]. Elérhető: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/901832/000110465925014750/azn-20241231xex15d1.htm
12. Gauvreau GM, Hohlfeld JM, FitzGerald JM, et al. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, ecleralimab, blocks responses to allergen in mild asthma. *Eur Respir J* 2023; 61(3): 2201193.
13. Jensen TJ, Riff C, Lund J, et al. First-in-human study for londamocitinib (AZD4604), an inhaled selective JAK1 inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2026; 157(4): 858-867.
14. Hugo T, Harper A, Leander J, et al. APATURA: a phase 2a study of elarekibep, an inhaled IL-4 receptor alpha inhibitor, in moderate-to-severe asthma [absztrakt]. *Eur Respir J* 2024; 64(Suppl 68): PA2980.
15. Pieris Pharmaceuticals. Pieris Pharmaceuticals announces AstraZeneca discontinuation of phase 2a trial of elarekibep (PRS-060/AZD1402) due to new non-clinical safety findings from 13-week toxicology study [sajtóközlemény, internet]. 2023. jún. 21. [hozzáférés: 2026. aug.]. Elérhető: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1583648/000143774923017908/ex_535876.htm
16. Kassem Z, Lam JKW, Khalili H. Advanced bispecific antibody design and inhaled biologics; emerging strategies for asthma. *RSC Pharm* 2026; 3(3): 630-644.
17. AstraZeneca. Tozorakimab met primary endpoint in both OBERON and TITANIA phase III trials in patients with COPD [sajtóközlemény, internet]. AstraZeneca; 2026 márc. 27. [hozzáférés: 2026. aug.]. Elérhető: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2026/tozorakimab-met-primary-endpoint-in-oberon-titania-phase-iii-trials-in-patients-with-copd.html
18. Sciurba FC, Watz H, Bourdin A, et al. Tozorakimab to prevent COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2026 Sep 8. doi: 10.1056/NEJMoa2606998.
19. Gaberino CL, Moraczewski J, Jackson DJ. Biologics in the treatment of severe asthma in children and adults – updates 2024–2025. *J Allergy Clin Immunol* 2026; 157(3): 575-587.
20. Shaibie NA, Faizal NDFM, Buang F, et al. Inhaled biologics for respiratory diseases: clinical potential and emerging technologies. *Drug Deliv Transl Res* 2025; 15(11): 4098-4114.
21. Chang RYK, Chow MYT, Khanal D, et al. Dry powder pharmaceutical biologics for inhalation therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 172: 64-79.
22. What determines biologic selection in asthma and COPD in 2026? [internet]. HCPLive; 2026 jún. 10. [hozzáférés: 2026. aug.]. Elérhető: https://www.hcplive.com/view/determines-biologic-selection-asthma-copd-2026