

Kedves Kollégánők, Kollégák!

Gyógyító munkánk során gyakran alkalmazunk gyógyszereket, dicsérjük hatásukat, vagy éppen elégedetlenek vagyunk az általunk elérhető terápiás eredménnyel, de azt hiszem, ritkán gondolunk arra, hogy milyen fáradtságos utat kell végigjárnia egy kutatónak, gyógyszerfejlesztőnek, amíg egy hatóanyagból végre törzskönyvezett gyógyszer lesz. Egy hatóanyagból végül is akkor válik gyógyszer, ha azt gyógyszer formájában készítik el, és azt a gyógyszer-törzskönyvező hatóság gyógyszernek nyilvánítja.

Mit is jelent tehát a gyógyszer-törzskönyvezés?

A törzskönyvezés első lépése a termék besorolása. Ezt követi a benyújtott érvanyag szakmai értékelése, azaz röviden annak elbírálása, hogy a termék alkalmas-e betegek gyógyítására. A törzskönyvezés, ne feledjük el, jogi, államigazgatási eljárás, aminek jogi következményei vannak. A törzskönyvezés szakmai oldala a kérelmező (a forgalomba hozatali engedély leendő tulajdonosa) által benyújtott dokumentáció és a minta értékelése. A leendő gyógyszer értékelése lényegében három területre terjed ki, úgymint a készítmény minőségének (hatóanyag és a készítmény), hatásosságának és relatív ártalmatlanságának értékelésére. A törzskönyvező hatóság igen fontos feladata továbbá a kísérő iratok (alkalmazási előírás, betegtájékoztató, címke szöveg) teljességének, megfelelőségének megállapítása, szükség esetén korrigálása. A gyógyszer-törzskönyvezést nem kevesen tulajdonképpen csupán egy bürokratikus, adminisztratív, törvény által előírt feladatnak tekintik, holott ez a munka rendkívül összetett feladat, nagy szakmai felkészültséget, tapasztalatot igényel.

Az Európai Unió országában forgalomba kerülő gyógyszerek törzskönyvezési rendszere az Unió megalakulása óta alapvetően megváltozott. Gyógyszer-törzskönyvezés az EU országokban ma három szinten történhet: centralizált, decentralizált és nemzeti eljárás útján.

Centralizált értékelésre és törzskönyvezésre kötelezett potenciális gyógyszerek az új hatóanyagot tartalmazó készítmények, biológiai gyógyszerek, malignus, autoimmun, neurodegeneratív betegségek, továbbá az AIDS, a diabetes, anyagcsere betegségek, vírus infekciók gyógyszerei, a pszichofarmakonok és az orphan gyógyszerek. A centrális értékelésre kötelezett gyógyszerek köre egyébként egyre bővül, és ma már gyakorlatilag bármely gyógyszer centrális eljárással lehet értékelni, ha a londoni Európai Gyógyszerügynökség úgy ítéli meg, hogy a készítmény bevezetésének nagy a társadalmi jelentősége.

A londoni Európai Gyógyszerügynökséget (European Medicines Agency, EMA) 1995-ben alapították. Az ügynökség fő feladatai a következők: a centrális eljárásra kötelezett potenciális gyógyszerek értékelése, javaslat törzskönyvezésükre, vagy annak elutasítására, a gyógyszer törzskönyvezése utáni feladatok kijelölése, teljesítésük ellenőrzése. Az EMA további feladatai: tudományos bizottságok szervezése, működtetése, tudományos irányelvek kidolgozása, tudományos tanácsadás a kérelmezők számára, és végül hatékony adminisztratív eljárások kidolgozása, fejlesztése, az értékelési eljárások idejének optimalizálása. (Ez a felsorolás természetesen nem tartalmazza az ügynökség valamennyi, egyre bővülő feladatát, illetve tevékenységét.)

Az EMA azonban „csupán” szervező, értékelő, javaslattevő szervezet, a hatóság az Európai Bizottság (Commission), amely végül az elfogadásra javasolt terméket törzskönyvezi, és a gyógyszer forgalmazási engedélyt kiadja. Ez a hatósági aktus egyben azt jelenti, hogy a gyógyszer forgalmazása, használata valamennyi tagországban engedélyezett. Más kérdés, hogy a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa eldöntheti, hogy a várható forgalom függvényében egy adott országban milyen lépéseket tesz a termék elterjesztésére. (Például amennyiben a termék tulajdonosa közvetlenül forgalmazni kívánja gyógyszerét egy adott országban, meg kell állapítania az árát, és természetesen amennyiben ártámogatást kíván elérni, ebben, illetve mértékében az OEP-pel kell megállapodnia.)

Az EMA-nak több bizottsága és számos különböző feladatokra specializálódott munkacsoportja van. A törzskönyvi értékelés szempontjából legfontosabb bizottsága a CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), aminek valamennyi uniós tagország, valamint Norvégia és Izland is tagja. E bizottság tagjai, illetve szakértői tesznek javaslatot az Európai Bizottság felé egy új gyógyszer törzskönyvezésére vagy törzskönyvezésének elutasítására.

Immár 12 éve dolgozom az Európai Gyógyszerügynökség különböző bizottságaiban. 2004 óta a CHMP-ben, majd 2008 óta párhuzamosan az orphan gyógyszerekkel foglalkozó COMP-ban is (Committee for Orphan Medicinal Product). Azt hiszem, hogy elfogultság nélkül megállapíthatom, hogy az Európai Gyógyszerügynökség

az elmúlt 15 évben kiemelkedő munkát végzett a gyógyszerértékelés, és ezen keresztül a gyógyszerbevezetés terén. Az ügynökség 2009 évvel bezárólag (a generikus termékeket is beleszámítva) közel 650 gyógyszert értékelt, és több, mint 600 esetben tett javaslatot a törzskönyvezésükre, amit a továbbiakban a Commission el is fogadott. Az értékelés (amit a tagországok szakértői végeznek) színvonalát jelzi, hogy valamennyi forgalomba került gyógyszer hatásosságát a klinikai gyakorlat igazolta, és számos olyan készítménnyel gazdagodott a gyógyszerpalettánk, melyek áttörést, valódi fordulatot hoztak egyes betegségek, így a krónikus gyulladáso-, daganatos-, anyagcserebetegségek, vírusos infekciók kezelésében, megelőzésében. Itt jegyzem meg azonban, hogy míg az ipar számos, a neurológiai betegségek kezelésére alkalmas új hatásmechanizmusú gyógyszerrel jelentkezett, sajnos a pszichotróp szerek választéka gyakorlatilag alig bővült.

Javult-e a gyógyszerbiztonság, azaz a gyógyszerek biztonságos alkalmazhatóságának megítélése?

A gyógyszerbiztonság relatív fogalom, hiszen a gyógyszerek alkalmazásával nyert előny/kockázat aránya nagymértékben függ a gyógyszer indikációjától. Más kérdés, hogy a gyógyszerminőség ellenőrzése, illetve a minőség garantálása, továbbá a hatékonyság bizonyítása már a törzskönyvezést megelőző vizsgálatokban is könnyebb feladat, mint a hatóanyag relatív ártalmatlanságának kimutatása. Az állatkísérletes vizsgálatok prediktív értéke – különösen humánspecifikus gyógyszerek esetében – korlátozott, a klinikai vizsgálatok résztvevői erősen szelektált betegek (egyidejűleg más gyógyszert általában nem szedhetnek, az alapbetegségükön kívül más betegségben nem szenvedhetnek). A vizsgálat időtartama általában csupán néhány hónap, vagy legfeljebb egy év, és a vizsgálatba bevont betegek száma gyakran nem éri el azt az értéket, ami ahhoz volna szükséges, hogy a ritka mellékhatások már a törzskönyvezést megelőző klinikai vizsgálatokban felfedezhetőek legyenek. Ezt felismerve az EMA számos olyan intézkedést fogantatosított, ami elősegíti azt, hogy az új gyógyszerek okozta mellékhatások a forgalomba hozatalt követően minél hamarabb felismerhetőek legyenek. Ma már egy új gyógyszer fogalomba hozatali engedélyének tulajdonosa az engedély elnyerésének feltételeként számos olyan feladatot kell, hogy teljesítsen (Risk Minimalisation Activities), ami jelentős mértékben hozzájárulhat az új szer biztonságos alkalmazásához.

A gyógyszerek okozta teratológiai károsodásokra a thalidomide tragédia hívta fel a törzskönyvező hatóságok figyelmét. Hasonlóképpen a hatóságok akkor rendelték el minden új gyógyszer esetében a hatóanyag Q-T távolságra kifejtett hatásának ellenőrzését, amikor az orvosok megfigyelték, hogy néhány antihisztamin és prokinetikus gyógyszer a QT távolságot veszélyes mértékben megnyújtotta. Nem maradt következmények nélkül a rofecoxib biztonságos alkalmazhatósága körül kialakult vita sem, hiszen ennek „hozádekeként” dolgozott ki az EMA új stratégiát a már forgalomba került gyógyszerek mellékhatásainak további, tervezett, proaktív megfigyelésére. Az elmúlt 5 évben az EMA számos olyan intézkedést hozott, aminek eredményeként több gyógyszer kivonásra került, vagy forgalmazását felfüggesztették. Ennek oka nem az, amit az egyes sajtóorgánumok terjesztenek, hogy egyre több veszélyes gyógyszer kerül forgalomba az előállítók nyomására, hanem az, hogy a gyógyszer okozta mellékhatásokat figyelő rendszer az Európai Unió országaiban összetettebbé, érzékenyebbé, sok tekintetben proaktívává vált és válik a jövőben.

Az EMA jövőbeli programja számos, itt nem részletezett feladattal bővül, de az alapvető célkitűzései nem változnak. Arra kell törekednie, hogy minden tekintetben biztosítva legyen a gyógyszerértékelés magas szintű, tudományos minősége, a társadalom megfelelő időben jusson hozzá innovatív és biztonságos gyógyszerekhez, biztosítva legyen a forgalomba kerülő, illetve forgalomban lévő gyógyszerek hatásosságának, biztonságos alkalmazásának folyamatos monitorozása, és végül, de nem utolsó sorban az, hogy a társadalom gyógyszerügyi kérdésekben kapjon korrekt, nyílt, kiegyensúlyozott tájékoztatást.

Végül meg kell jegyezni, hogy az értékelő munkát végül is a nemzeti hatóságok szakemberei végzik. Nem kis büszkeséggel említem meg, hogy Intézetünk az elmúlt 6 év során mintegy 20 gyógyszer értékelője, „rapporteur”-e vagy „co-rapporteur”-e volt, ami azt jelenti, hogy jelentésünk és társértékelőnk jelentése alapján döntött a CHMP a készítmény törzskönyvezhetőségéről. Ez az újonnan csatlakozott országok között rekordnak számít.

Nemrég egy cseballó fedőlapon olvastam a következő feliratot: „sic transit gloria mundi”. Hogy ez a figyelmeztetés vajon csupán a művésznek szólt-e, nem tudom, de hadd aktualizáljam. Törekednünk kell arra, hogy szakértőink, külső és belső munkatársaink továbbra is részt vegyenek, részt vehessenek az értékelés igen nagy felelősséggel járó, nagy felkészültséget igénylő munkájában, vagyis, hogy a glóriánk permanens maradjon.

BORVENDÉG JÁNOS