Gyógyszerészet

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZETI TÁRSASÁG LAPJA

Felelős szerkesztő: DR. BRANTNER ANTAL

Szerkesztők:

CSAPÓ ZOLTÁN, DUDITS ISTVÁN, DR. KOVÁCS LÁSZLÓ és DR. VINCZE ZOLTÁN

29. évfolyam Technikai szerkesztő: LÁNG MIKLÓS 1985. február

2. SZÁM

Gyógyszerészet 29. 41—46. 1985.

Új gyógyszerek bevezetése*

DR. BAYER ISTVÁN
egyetemi tanár,
az Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatója

A gyógyszermellékhatások tanulmányozása külön tudományággá alakult. A szakirodalom az ezzel járó tüneteket, sőt mellékhatásokat is mutatja. Örömmel lehet üdvözölni azt, hogy a mellékhatások vizsgálatára egyre inkább alkalmazzák a klinikai farmakológia és toxikológia tudományos módszereit, kevésbé örvendetes viszont az, hogy a mellékhatásokat gyakran tárgyalják a főhatás és/vagy a benefit/risk arány figyelembe vétele nélkül. Ilyen tévedések halálra ítélhetnek relatíve ártalmatlan gyógyszereket is, de a tévedések mellett — mint minden tudományágazat esetében — szándékos visszaélések is előfordulhatnak: a gyógyszerrendelési hibákért vagy a felelőtlen gyógyszerszedés következményeiért nagyon könnyen át lehet hárítani a felelősséget a mellékhatásokra. A legjobb úton haladunk abba az irányba, hogy ennek analógiájára meg fogják nekünk magyarázni, hogy az országúti balesetek áldozatai nem a felelőtlen vezetők vagy szerelők hibájából haltak meg, hanem pusztán az automobilizmus mellékhatásai következtében.

A mellékhatások irodalma a gyógyszerek minden kategóriájára kiterjed, így természetesen az antibiotikumokra is. Az antibiotikumoknak számos súlyos, sokszor letális kimenetelű mellékhatása ismert, de ritkán esik szó az antibiotikumok egy olyan „mellékhatásáról", melynek súlyos általános következményei vannak. Számos fertőzés esetében specifikusan alkalmazott antibiotikum segítségével eliminálható a szervezetből a fertőzést okozó mikroorganizmus és így a gyógyszer a patológiás állapotot megszünteti, a gyógyulás teljes. Ez óriási eredmény, a „mellékhatás" abban áll, hogy a társadalom (azaz a Gyógyszerfogyasztó Társadalom, amelyben élünk) minden gyógyszertől ugyanezt az eredményt, a *status quo ante* helyreállítását, tehát a teljes gyógyulást várja.

A valóság ezzel az álomképpel szemben az, hogy az antibiotikumok a gyógyszerek azon kisebb csoportjába tartoznak, melyekkel a betegséget ténylegesen meg lehet gyógyítani. A kb. 30 000 ismert kórkép kb. 10%-át tudjuk gyógyszer segítségével meggyógyítani és kb. 1/3-át gyógyszerrel kezelni, tehát lehetőségünk van gyógyszeres beavatkozásra, a betegség okainak megszüntetése nélkül. Elvben három kategóriát különböztethetünk meg: a *szubsztituciós terápiát*, melyet hormonokkal, vitaminokkal, enzimekkel, mineráliákkal, infúziós oldatokkal folytatunk, a *tüneti kezelést*, melybe a gyógyszerterápia igen széles területei sorolhatók (analgeticumok, antirheumaticumok, laxansok, diureticumok, hypnoticumok, pszichofarmakonok stb.) és a gyógyszerek *placebo*ként való alkalmazását. Mindhárom kategóriának megvan a maga jelentősége. A diabetest nem tudjuk meggyógyítani, de a szervezetből hiányzó inzulint helyettesíteni tudjuk és szerencsés esetben a paciens egy hosszú életen át is tünetmentesen tartható; *vagy* a pszichofarmakonokkal nem tudjuk az idegrendszer zavarait meggyógyítani, mégis forradalmi jelentőségük van azáltal, hogy a tünetek megszüntetése lehetővé teszi a beteggel való kommunikációt és utat nyit pl. pszichoterápia folytatásához *és* még az átgondoltan placeboként rendelt gyógyszereket sem szabad lebecsülni, ha figyelembe vesszük azt, hogy a paciensek legalább 50%-a nem specifikus vagy nem diagnosztizálható betegségtünetek miatt fordul orvoshoz; a gyógyszerszedés ténye is pszichikai segítséget nyújthat a vélt vagy tényleges beteg gyógyulásához.

* A Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség 44. Kongresszusán tartott előadás (Budapest, 1984. szeptember 4.)

Az elmondottak alapján egyszerűnek látszik a felelet arra a kérdésre, hogy *milyen új gyógyszerek bevezetésére van szükség?* Elsősorban olyanokra, melyek azon betegségek gyógyítására alkalmasak, melyeket a ma létező gyógyszerekkel sem gyógyítani, sem kezelni nem tudunk. Erre meg is van a törekvés és biztosra vehető, hogy a közeljövőben tanúi leszünk néhány látványos eredménynek, de hozzá kell tennem, hogy a gyógyszerrel kezelhető/ nem kezelhető betegségek *arányát* tekintve csak lassabban várhatunk javulást. Miért? Azért, mert a nem kezelhető betegségeknek legtöbbször csak a tüneteit ismerjük, de az okait nem, az okok ismerete nélkül pedig csaknem lehetetlen specifikus gyógyszereket kifejleszteni. Az okok felderítéséhez elengedhetetlen az emberi szervezetben lezajló természetes és kóros folyamatok és azok összefüggéseinek a jelenleginél alaposabb ismerete. Elsősorban a fiziológia, a patofiziológia és a biokémia területén folyó *kutatások eredményei* adhatják meg az alapot a jövő specifikus gyógyszereinek kutatásához és kifejlesztéséhez. Ez pedig időigényes folyamat, a tudományos felismerésekből, az elméleti eredményekből a terápia lehetőségeinek felderítése és ezek után a terápiás célra alkalmas gyógyszerek kifejlesztése *néha évtizedeket is igénybe vehet.* Gondoljunk arra, hogy *Fleming* a penicillint már 1929-ben felfedezte, az első klinikai vizsgálatok időpontja pedig 1942. A benzodiazepinek szintézisét már 1938-ban leírták, terápiás alkalmazásukra 1960-ban került sor. *Ahlquist* már 1948-ban megkülönböztette az α- és β-adrenoreceptorokat, β-receptorokat blokkoló gyógyszereket viszont csak 1964-ben kezdtek el a hypertensio kezelésére használni. Arról nem is beszélve, hogy *Laveran* már 1880-ban felfedezte a malaria parazitákat, a védőoltás kidolgozásának a megkezdéséhez elengedhetetlen *in-vitro tenyésztés* megoldására viszont gyakorlatilag egy teljes évszázadot kellett várnunk.

Az új gyógyszerek *bevezetését* tehát azok szükségessége mellett a tudomány és a technika mai ismeretanyaga és lehetőségei döntően *határozzák* meg. Ebből következik az előző kérdés kiegészítése: a szükséges új gyógyszerek közül *melyek bevezetésére lesz lehetőség?*

Az immunbiológia, az interferonkutatás és a génsebészet új utakat nyitott és új lehetőségeket tárt fel a gyógyszerkutatás és gyógyszergyártás előtt. A tudományos és technikai fejlődéshez kapcsolódó ipari kutatástól reálisan *várhatók* látványos eredmények és új gyógyszerek a *vírusos megbetegedések* kezelésére és gyógyítására. *Új,* kevésbé toxikus és specifikusabb gyógyszerek és gyógyszerleadó rendszerek (drug delivery systems) *kifejlesztésére számíthatunk bizonyos daganatos betegségek* kezelésére. A rekombináns DNA technológia széles körű ipari alkalmazásba vétele: 1. meg fogja növelni az *új antibiotikumok* számát, 2. lehetővé fogja tenni a természetben csak kismennyiségben előforduló (pontosabban: ipari feldolgozásra csak kismennyiségben rendelkezésre álló) számos *hormon ipari előállítását, beleértve a neuropeptideket és más hormon-jellegű anyagokat* és 3. lehetővé fogja tenni nagy tisztaságú *oltóanyagok* gyártását, valamint új oltóanyagok kifejlesztését néhány világméretben pusztító betegség, pl. malária megelőzésére.

Az új gyógyszerek bevezetésének lehetőségét az előbbiekben tudományos és technikai szempontból mérlegeltük, ez pedig csak az érem egyik oldala és nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy a gyógyszereket azért állítják elő, hogy eladják. Tekintettel arra, hogy kb. 10 000 vegyületből csupán 20 jut el a preklinikai fázisig, 10 a klinikai vizsgálatig, hogy végül a 10 000 közül egyből gyógyszer szülessen, a gyógyszeripar csak úgy tudja az ezzel együttjáró 50 vagy 100 millió dolláros költségeket és a kb. egy évtizedes átfutási időt vállalni, ha ez a gyógyszer forgalombahozatala után megtérül. Ezért az új gyógyszerek bevezetését döntően befolyásolják a *piaci lehetőségek.* Ez indokolja az új gyógyszerek bevezetésével kapcsolatos következő kérdést: egyeznek-e a piaci lehetőségek az egészségügyi szükséglettel?

Elvben és látszólag nem lehet különbség a kettő között, hiszen egészségügyi tervezők és gazdasági piackutatók egyaránt a betegségek gyakoriságát veszik figyelembe. Az Egyesült Államokban 1978-ban 650 000-en haltak meg szívroham és további 200 000-en apoplexia következtében; naponta ezren haltak meg rákban. Az amerikai lakosság 10%-a, tehát 24 millió ember szenved magas vérnyomástól és 15%-a migréntől. Ha ehhez hozzátesszük azt, hogy Európában ugyanezek a morbiditási főproblémák, akkor teljesen indokoltnak tűnik, hogy a cardiovascularis és a daganatos betegségek gyógyszereinek bevezetését tekintik mind az egészségügyi szakemberek, mind a gyógyszeripari prioritásoknak.

Sajnos, ez az egyezés csupán a világ népességének egynegyedét kitevő iparosodott országok esetében áll fenn, amelyekben a bakteriális fertőzések a morbiditási és méginkább a mortalitási statisztikákban már alacsony helyet foglalnak el, és amelyekben magas az élettartam.

A fejlődő világ helyzete eltér ettől: a mortalitási statisztikák élén a mikroorganizmusok és paraziták okozta fertőzések és az alultápláltságból eredő hiánybetegségek állnak. A malária esetek száma növekszik, például Indiában egy évtized alatt (1966 és 1976 között) 200 000-ről 6 millióra, tehát harmincszorosára emelkedett a *regisztrált esetek száma.* Afrikában évente több millióan halnak meg malária következtében, köztük legalább 1 millió a 14 éven aluli gyermek. De a malária csak egy a trópusi fertőző betegségek közül, amely évente milliószámra szedi az áldozatait és *amíg* a malária elleni védőoltás és gyógyszerek kutatására sokat áldozunk, ugyanez nem mondható el a fejlődő országok többi gyógyszerszükségletéről. Sajnos a fejlődő világ egészségügyi helyzete *nem* sokat javult azáltal, hogy a gyógyszeripar az elmúlt évtizedben legalább 60 különböző β-blokkolót fejlesztett ki a hypertensio kezelésére, mivel ugyanezen idő alatt a trópusokon a fiatal lakosság tömeges morbiditását okozó leggyakoribb fertőző betegségek *megelőzésére* és *gyógyítására* csupán 2

vagy 3 új gyógyszer került forgalomba. Tragikomikus, hogy dollár milliókat költünk obezitás (elhízás) elleni gyógyszerekre, amikor milliók szenvednek és halnak meg az alultápláltságból eredő hiánybetegségek következtében.

Az átlagkor és a várható élettartam közötti differenciák nem fognak máról holnapra eltűnni. Az 1970-ben születettek várható élettartama Európában 70, Afrikában 40 év körül van, és amíg a fejlődő világ lakosságának a fele 20 évnél fiatalabb, számos iparilag fejlett országban sokkal gyorsabban növekszik a 65 év feletti lakosság létszáma, mint az összes többi korcsoporté. Nem a véletlen műve tehát az, hogy a gyógyszerkutatás a fejlett országok öregedő lakossága ténylegesen fennálló gyógyszerszükségletének a kielégítésére törekszik, amely egyben biztos piaci lehetőségeket is biztosít és ugyanakkor csupán néhány nagy gyógyszergyár foglalkozik szisztematikusan a trópusi fertőző betegségek elleni gyógyszerek kutatásával. (Ezek közül feltétlenül megemlítendőnek tartom a Bayer és Merck Biltrocideját (praziquantel), amely jelentős eredmény a bilharziasis elleni küzdelemben.)

A világ gyógyszerszükséglete és gyógyszerpiaca tehát nem azonos fogalmak. A világon előállított gyógyszerek 80%-át az iparilag fejlett országok lakossága fogyasztja, az emberiség 3/4 részét kitevő fejlődő világ pedig csupán 20%-át. A döntő kérdés természetesen a gyógyszerbevezetéshez szükséges anyagi eszközök hiánya és hiába költik a fejlődő országok egészségügyi kiadásaik 20—60 %-át gyógyszerre (szemben az ipari országok 5—15%-os arányával), ebből sem képesek az ország gyógyszerszükségletét fedezni, mivel 60 fejlődő országban az egy főre eső évi jövedelem 350 dollár körül van, de van 20 olyan is közöttük, ahol ez nem éri el a 100 dollárt sem.

Sajnos, jónéhány fejlődő országban a gyógyszerellátást még az irracionális gyógyszerimport is rontja. Egyes trópusi országok többet importálnak európai „divatcikkekből" (pl. vitaminkombinációkból), mint malária elleni gyógyszerekből. *Nightingale* azt tapasztalta, hogy „egy latin amerikai országban mindenfele kapható egy pszichoaktív gyógyszer olyan gyermekek kezelésére, akik „félnek iskolába menni", ezzel szemben inzulinhoz, vagy penicillinhez alig lehet hozzájutni. Ezekben az országokban a készítmények száma elérheti a 80 000-et; többségük duplicitás, hatásosságuk és ártalmatlanságuk sokszor kétes. Ezekben az országokban a gyógyszerfogyasztás rendkívüli aránytalanságokat mutat a lakosság különböző rétegei között.

Szerencsére ellenpéldát is bőven lehet találni, mint a szocialista orientációjú országokat, valamint azokat, melyek a WHO esszenciális gyógyszerlista-koncepciót magukévá tették és a gyógyszerellátást, legalábbis a legalapvetőbb gyógyszerekből, igyekeznek a teljes lakosságra kiterjeszteni. Ma már 80 ország igyekszik gyógyszerkincsét a WHO elvek szerint racionalizálni, és némelyik pl. Bangladesh rövid idő alatt látványosan tudja javítani az ország gyógyszeralap-ellátását. A koncepció terjedését tükrözi számos ország törekvése arra, hogy eliminálja a nagyszámú haszontalan, fölösleges, sőt sokszor ártalmas gyógyszert (pl. Jordánia 15 000-ről 1 800-ra, Szaud-Arábia 12 ezerről 3 700-ra redukálta a készítmények számát.)

A fejlődő országokban alkalmazott esszenciális gyógyszerlista a gyógyszerkincs szelekciójának legradikálisabb formája, de hozzá kell tennem, hogy nincs olyan ország, ahol ne lenne a gyógyszerkincsnek valamilyen fajta arbitrális szelekciója. Ez még azon országokra is vonatkozik, melyekben az egészségügyi hatóságok a gyógyszer bevezetésekor nem mérlegelik az egyes készítmények szükségességét és ezért látszólag a kínálat-kereslet alakulására, tehát a piacra *bízzák* a gyógyszerkincs szelekcióját. Ez azért látszólagos, mert a gyógyszerszámlát ma már nem annyira az egyének, mint inkább a társadalom fizeti, történjék ez akár állami költségvetésből, National Health Service útján, vagy a Krankenkassen részéről, melyek nem rendelkezvén kimeríthetetlen anyagi forrásokkal, szelektív rendelhetőségi vagy térítési listákat állítanak fel. Ennek következtében a piacot elsődlegesen nem egyének (orvosok és betegek) kereslete, hanem a betegbiztosítók listái határozzák meg, végső soron ugyanolyan arbitrális döntések alapján, mint ahogy a „no need clause"-t alkalmazzák egyes országok törzskönyvezési döntések alkalmával.

Sokszor élesen szembe szokták állítani egymással a „szelektív" és „nem szelektív" törzskönyvezési rendszereket, tehát azon országok gyakorlatát, ahol a gyógyszerészeti, farmakológiai, toxikológiai, klinikai farmakológiai és klinikai törzskönyvezési feltételeknek megfelelő gyógyszerek is csak akkor kerülnek bevezetésre, ha ezekre az értékelő testületek véleménye szerint szükség van, szemben azzal a gyakorlattal, amikor a törzskönyvezési döntések során a szükségesség kérdését figyelmen kívül hagyják a hatóságok. *Dukes* és *Lunde* hívták fel a figyelmet arra, hogy a két rendszer közötti különbség a ténylegesen új gyógyszerek elbírálása tekintetében a gyakorlatban nem olyan nagy, mint amilyennek általában tartják. *Dukes* és *Lunde* a „nem szelektív" *Hollandia* és a „szelektív" *Norvégia* gyógyszer bevezetési döntéseit hasonlították össze és kimutatták, hogy az alapos holland értékelési rendszer csaknem ugyanolyan mértékben „szűr", mint a „no need clause"-t is alkalmazó norvég szisztéma.

Ennek a megállapításnak látszólag ellentmond a törzskönyvezett készítmények *számának összehasonlítása*. Jóformán hetente olvashatunk vagy hallhatunk közleményeket vagy nyilatkozatokat, melyek a skandináv országok és szocialista államok 1500—3500 törzskönyvezett készítményét az NSZK 140 000 készítményével állítják szembe és a szerző vagy a nyilatkozó szakmai vagy politikai meggyőződése vagy vélt igazának bizonyítása *érdekében* hivatkozik ezen számokra. Ez nem a véletlen műve, hiszen a XX. század embere már csak egyben hisz igazán: a számokban, mert azok ténylegesek... Kénytelen vagyok ezt a hitet megingatni és vizsgáljuk meg a számok összehasonlít-

hatóságát. Az NSZK új, rendkívül korszerű és precíz Gyógyszertörvényébe elég egy pillantást vetni ahhoz, hogy kiderüljön az, hogy ez a törvény sokkal szélesebb alapokra helyezi a gyógyszer fogalmát, mint más országok. A 140 000 között tízezrével szerepelnek olyan termékek (egészségügyi ápolószerek, erős hatóanyagot nem tartalmazó teakeverékek stb.), melyek számos országban nem gyógyszerként kerülnek engedélyezésre. Igen magas az NSZK-ban a homoepatha készítmények száma, melyek pl. Magyarországon, de számos más európai országban ugyanúgy, egyáltalán nem kerülnek forgalomba. A számbeli különbség még ezen termékcsoportok levonása után is jelentős és ennek oka már tényleg nem fogalmi, hanem engedélyezési rendszerek közötti gyakorlati és elvi különbségekből *ered*. A *különbség* viszont nem az új hatóanyagot tartalmazó készítményekkel kapcsolatos döntésekben rejlik, hanem abban, hogy a „szelektáló" országokban nagyon kevés a szinoním készítmény (pl. Magyarországon egyetlen 0,5 g acetil-szalicilsavat tartalmazó tabletta van törzskönyvezve), amíg a „nem szelektáló" országokban a különböző márkanéven forgalomba hozott, de különben azonosnak tekinthető paralell készítmények száma óriási, továbbá abban, hogy a „szelektáló" országok általában csak nagyon indokolt esetekben törzskönyveznek egy kombinációs készítményt. Érdekességként és illusztrációként hadd említem meg, hogy Svédországban a kombinált készítmények száma a 0 felé közeledik, Spanyolországban viszont néhány évvel ezelőtt a forgalomban levő gyógyszerek 56%-a kombinációs készítmény volt.

Ezekből a tényekből (tehát nem a készítmények számának mechanikus összehasonlításából) leszűrhetjük azt a következtetést, hogy az egyes országokban engedélyezett gyógyszerkészítmények közötti mennyiségi különbségek *főokai* a következők:

1. a gyógyszer definíciójában rejlő különbségek,
2. az egészségügyi hatóságok elvi és gyakorlati szemléletbeli különbsége a szinoním készítmények, valamint a kombinációs készítmények elbírálása tekintetében.

A hatóanyagok száma tekintetében viszont (legalábbis Európában) nem lehet szignifikáns különbségekről beszélni és a gyógyszerkészítmények számát nem az új, elsősorban innovatív gyógyszerekkel kapcsolatos döntési mechanizmusok különbségei határozzák meg.

Ezen kérdések tisztázása az új gyógyszerek bevezetése szempontjából is fontos. Azt, hogy milyen gyógyszerek kerülnek bevezetésre alapvetően ugyan a gyógyszerkutatás irányai és eredményei, valamint a tudományos és technikai, valamint a piaci lehetőségek fogják továbbra is meghatározni, de az egyes országok törzskönyvezési politikája befolyásolni fogja az ipar gyógyszerkutatási és bevezetési politikáját, valamint az illető ország gyógyszerkincsének közvetlen alakulását.

A nemzeti gyógyszerértékelő testületektől és törzskönyvezési hatóságoktól a társadalom azt várja, hogy egy gyógyszerbiztonsági szűrő szerepét töltsék be. Régebben ez arra szorítkozott, hogy csak olyan gyógyszerek kerüljenek forgalomba, melyek relative ártalmatlanok. Ez a koncepció alapvetően megváltozott, ma már hatástalan gyógyszerek alkalmazását hatásosak helyett *nem* kívánja a *társadalom megengedni*, ezért a hatásosság bizonyítása is törzskönyvezési követelmény lett. Talán közhelynek tűnik, hogy megismétlem: a hatásosság (efficacy) mellett a haszon/rizikó, (benefit, risk) arány megállapítása a gyógyszerértékelés és ezt követő törzskönyvezési *döntés meghatározó eleme*. Közhely? Lehet, hogy közhelynek tűnik, csakhogy nem igaz. Az iparosodott országok döntései ugyan többé-kevésbé ténylegesen a benefit/risk arányon múlnak, de a fejlődő országok többségében nem ez a döntő tényező, hanem a benefit/cost arány! Hogy ez miért van így, azt a már kifejtett gazdasági szempontok egyértelműen megválaszolják.

Ezen *alapvető különbség* meg fogja határozni a fejlődő országok gyógyszer-törzskönyvezési politikájának várható alakulását.

A világon kisebbségben vannak azok az országok, melyekben ténylegesen új gyógyszerek születnek és melyek elsőként törzskönyvezik ezeket. Ezen országok gyógyszerértékelési és törzskönyvezési rendszere világméretekben határozza meg az engedélyezési követelményeket és döntéseket. A követelményeket azért, mivel minden ország egészségügyi hatósága bizonyítani akarja, hogy ugyanolyan „korszerű", mint a többi és ezért ugyanazt a dokumentációt kívánja meg, mint az általa „legkorszerűbbnek" tartott ország, a döntéseket pedig azért, mert az országok többségében a követelmények előírásával nem jár együtt a dokumentáció feldolgozásához és értékeléséhez szükséges adminisztratív és szakmai apparátus kiépítése, ennek következtében „papír-szabályozás" marad és a gyakorlatban a döntés alapját az előbb említett ország állásfoglalása képezi, érdemi értékelés nélkül. Szeretném világosan lerögzíteni, hogy egyrészt tudatosan viszem túlzásba a kérdést, másrészt azt is, hogy nem kritizálni óhajtom számos fejlődő ország gyakorlatát. Éppen ellenkezőleg: egyrészt kifejezetten az ország érdekeivel ellentétesnek tartanám, ha egy szegény ország arra fordítaná szerény egészségügyi költségvetését, hogy egy ilyen igényes és rendkívül költséges értékelési rendszert kialakítson, melyhez a feltételeket meg sem tudná teremteni, másrészt — és ez a mondanivalóm lényege — hangsúlyozni szeretném az első törzskönyvező *nemzeti* hatóság *döntésének* rendkívül jelentős *nemzetközi* kihatását és következményeit.

Ezen országok egészségügyi hatóságai, főként a talidomid katasztrófa óta, egyaránt emelték a gyógyszerbiztonsági követelményeket és fejlesztették gyógyszerértékelési rendszerüket. A gyógyszeripar sokszor panaszkodik azért, hogy a törzskönyvezési követelmények teljesítéséhez szükséges vizsgálatok egyre tovább növelik egy új gyógyszer bevezetésének költségeit és évekkel nyújtják meg a bevezetési időt, ami nemcsak a gyógyszeripar számára jelent gazdasági veszteséget, hanem akadályozza azt is, hogy a gyógyszerkutatás új eredményeiből minél több beteg minél hamarabb

profitáljon. Egyesek szerint az egészségügyi hatóságok túlzottan ragaszkodnak ahhoz, hogy a gyógyszeripar által végzett vagy végeztetett *vizsgálatok eredményeit* maguk értékeljék, pedig a gyógyszergyárak körültekintően járnak el, hiszen egy relative ártalmas gyógyszer forgalomba hozatalával saját létüket veszélyeztetnék. Ilyen véleményekkel egyidejűleg hangzanak el a Fogyasztó Szervezetek kritikái, melyek szerint az egészségügyi hatóságok túl liberálisak a gyógyszeriparral szemben és nem avatkoznak be kellő aktivitással akkor, amikor a gyógyszerbiztonság veszélyeztetve van.

Ezeket az ellentmondásokat és érdekellentéteket nem fogjuk tudni máról holnapra áthidalni, de az biztosra vehető, hogy jelentős változások lesznek a gyógyszerértékelési és törzskönyvezési politikában.

Farmakológiai screening, farmakodinámia és kinetika *elképzelhetetlen állatkísérletek* nélkül, mint ahogy elképzelhetetlen az is, hogy egy gyógyszer toxicitásvizsgálatát emberen kezdjük meg. A kongresszus résztvevői talán csodálkoznak azon, hogy ezt a magától értedődő állítást miért adom elő. Azért tartom szükségesnek, mert állatvédők részéről nemzetközi fórumon elhangzott olyan javaslat is, hogy állatkísérletet csak veteriner gyógyszer kifejlesztése és engedélyezése során szabadjon végezni, humán gyógyszer esetén tiltsák be az „állatmedellek" használatát. Az állatkísérletek továbbra is nélkülözhetetlenek lesznek, az viszont nemcsak elképzelhető, hanem meg is valósítható, hogy ahol csak lehet az *in vivo* kísérleteket *in vitro* vizsgálatokkal helyettesítsük és az invazív módszerek helyett non-invaziv eljárásokat alkalmazzunk. Rendkívül jelentősnek tartom azon tanulmányokat, amelyek retrospektív vizsgálatnak vetik alá a preklinikai animál toxicitásvizsgálatok eredményeit. Ezek közül feltétlenül megemlítendőnek tartom a *Walker* professzor vezetésével Angliában a Centre for Medicines Research-ben folyó vizsgálatokat, melyek hozzájárulhatnak egyes, főként nem prediktiv értékű toxicitási követelmény csökkentéséhez vagy eliminálásához. Ez a folyamat az LD_{50} vonatkozásában már a közeljövőben éreztetni fogja hatását.

Változások várhatók a humán vizsgálatok tekintetében is. A klinikai farmakológiai vizsgálati módszerek fejlődése egyre közelebb fog vinni ahhoz a (végső soron soha el nem érhető) célhoz, hogy a hatásmechanizmus ismeretében lehessen az új gyógyszereket értékelni. A hatásmechanizmus ismerete meg fogja könnyíteni az új készítmények terápiás helyének és értékének a *megállapítását* és ezáltal lerövidülhet a hatásosság (efficacy) megállapításához szükséges időtartam.

Bár a hatásmechanizmus ismerete támpontokat adhat a mellékhatások célzott vizsgálatához, továbbra is nyitott kérdés marad az, hogy hogyan lehet a nem várt mellékhatásokat és ártalmakat a gyógyszer forgalomba hozatala előtt felderíteni. Illúzió lenne azt képzelni, hogy akár a beteganyag növelése, akár az időtartam fokozása révén minden lehetséges ártalmat fel lehet deríteni a törzskönyvezés előtti periódusban. Ennek oka nemcsak egyes toxikus reakciók ritkaságában rejlik, hanem — többek között — abban is, hogy egyes mellékhatások vagy ártalmak *tünetei* csak hosszabb idő eltelte után észlelhetők. Reális kompromisszumként elképzelhető lenne az újabb gyógyszerek humán III. fázisának viszonylagos rövidítése mellett az új készítmény ideiglenes törzskönyvezése oly módon, hogy az esetleg bizonyos korlátozások mellett, ellenőrzötten kerüljön fogalomba. Az ellenőrzött forgalomba hozatal az ártalmak klinikai toxikológusok által tervezett és koordinált humán IV. fázisát *jelentené*, melynek során meg lehet oldani a gyógyszerrel kezelt betegek aránylag hosszú időn át történő rendszeres ellenőrző utóvizsgálatát és az adatok gyűjtését. Ez a mechanizmus lehetővé tenné azt, hogy egyrészt gyorsabban kerüljön használatba egy új gyógyszer, másrészt biztosítaná ennek statisztikailag szignifikáns adatok alapján történő értékelését. Ez az értékelés lenne a feltétele a törzskönyvezés véglegesítésének. Ezen eljárás alkalmazásának lehetőségét mi Magyarországon az új törzskönyvezési rendelet tervezetébe már beépítettük.

Azt már említettem, hogy a fejlett gyógyszeriparral és törzskönyvezési rendszerrel rendelkező országok döntéseinek milyen nagy a nemzetközi jelentősége és kihatása, de van az éremnek egy másik, ugyancsak nemzetközi oldala, ami abból áll, hogy a gyógyszeripar, elsősorban multinacionális vagy transznacionális vállalatok, nem egy országban óhajtják termékeiket értékesíteni, hanem a nemzetközi piacban érdekeltek. Teljesen világos és logikus, hogy ezek a gyárak azt szeretnék, hogy ne kelljen a világ minden egyes országában a 0 pontról kezdeni termékeik törzskönyvezését, figyelembe véve az egyes országok egészségügyi hatóságainak egymástól eltérő eljárását, követelményeit, különleges dokumentációt, sőt esetleg további experimentális munkát igénylő vizsgálatok elvégzését. A nemzetközi gyógyszeripar ez irányú törekvései feltétlenül katalizálták azt a folyamatot, amely az egyes nemzetközi egészségügyi hatóságok törzskönyvezési követelményeinek nagyobb összhangjához vezet. Ezen cél elérése érdekében különböző országcsoportok különböző megközelítési eljárásokkal kísérleteznek. Az Európai Gazdasági Közösség tagállamai 15 év alatt egységesítették követelményrendszerüket és kötelezővé tették annak alkalmazását, az EFTA államok *PER* (Pharmaceutical Evaluation Reports) *rendszere* a törzskönyvező hatóságok közötti értékelő jelentések kölcsönös megküldésén alapul. A KGST-országok ajánlásokat dolgoznak ki a vizsgálati és értékelési módszerekre. A skandináv államok a Nordic Council keretében egységes irányelvek kidolgozása mellett *nagyon szorosan működnek együtt* az egyes gyógyszerek értékelése során is. A WHO is keresi a lehetőségeket arra, hogy hogyan tudna a tagállamoknak segítséget nyújtani. Ezen előadás keretében nincs mód arra, hogy az együttműködések különböző formáit elemezzük, ezért engedjék meg, hogy arra szorítkozzam, hogy a vonatkozó szakirodalom ismeretében és a legkülönbözőbb nemzetközi fórumokon folytatott viták alapján próbáljak meg néhány előrejelző következtetést levonni. Pozitívumként lehet értékelni azt, hogy a törzskönyvezési követelmények közötti

„nemzetközi sajátosságok" kezdenek eltűnni, ugyanakkor nyilvánvalóvá és közismertté vált az a gyógyszeripar által régen ismert tény, hogy a legnagyobb különbség nem a követelmények tekintetében áll fenn, hanem az egyes országok értékelési és törzskönyvezési *gyakorlatában* rejlik. Ezeket a különbségeket pedig az sem szüntetné meg, ha minden ország papíron ugyanazon követelményeket írná elő. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy a legtöbb kormány vonakodik attól, hogy nemzeti döntési jogáról az egyes gyógyszerek törzskönyvezése során lemondjon akár egy szupranacionális szerv javára, akár oly módon, hogy egy másik ország döntését kénytelen legyen automatikusan elfogadni. Kiderült viszont az is, hogy gyakorlatilag minden ország egészségügyi hatósága kész az együttműködésre és arra, hogy elimináljа a különböző preklinikai stb. vizsgálatok *ismételgetését* és ezzel meggyorsítsa a bevezetési folyamatot. Ennek viszont feltétele a nemzeti törzskönyvező hatóságok közötti szorosabb gyakorlati kapcsolat, egymás gyógyszerértékelési gyakorlatának közelebbi megismerése, ami nélkül nem jöhet létre az a bizalom, amely a különböző formájú és szintű kölcsönös elismerésekhez vezethet. Hogy ez a bizalom megteremthető, arra van már gyakorlati példa: ez az EFTA keretében létrehozott Pharmaceutical Inspection Convention (PIC), melynek segítségével meg lehetett oldani a GMP elvek és gyakorlat *ellenőrzését* az exportáló gyógyszergyárakban anélkül, hogy az importáló ország inspektorainak kelljen odautazniuk. Tekintettel arra, hogy Magyarország is tagja ennek az Egyezménynek, saját tapasztalatok alapján állíthatom, hogy ez a nemzetközi munkamegosztás jól működik, de ennek kulcsponti eleme az inspektorok közötti rendszeres munkakapcsolat, együttes továbbképzés és egymás munkamódszereinek helyszíni megismerése.

Rendkívül jelentősnek tartom a Gyógyszertörzskönyvező Hatóságok kétévenként a WHO együttműködésével megrendezésre kerülő Nemzetközi Konferenciáját. Az eddigi három konferencia eredményeként egy olyan világméretű információcsere indult meg a nemzetközi gyógyszerellenőrző hatóságok között, melyre még nem volt példa. Meg vagyok győződve arról, hogy a törzskönyvező hatóságok közötti közvetlen kapcsolat nagymértékben hozzájárulhat az egyes nemzeti hatóságok döntéseinek felgyorsításához, amely az egészségügynek és a gyógyszeriparnak egyaránt érdeke. Ezt a közvetlen, bilaterális kapcsolatot jól egészíti ki a WHO erősödő gyógyszerinformációs tevékenysége. A Drug Information Bulletin és a Drug Bulletins Review csak kiragadott példák, melyekhez remélem, hogy a WHO budapesti Gyógyszerinformációs és Minőségbiztosítási Együttműködési Központja hasznosan járul hozzá a Drug Regulation Index szerkesztésével.

A fejlődő országok nagyon sokat profitálhatnak a hatóságok közötti közvetlen kapcsolatból. Tekintettel arra, hogy a fejlődő országok mindenképpen szelektív törzskönyvezési politikát fognak folytatni, a fejlett gyógyszeriparral rendelkező országok hatóságaitól specifikus kérdéseikre adott közvetlenül vagy bizonyos esetekben a *WHO közvetítésével kapott objektív információ komoly támpontokat szolgáltathat döntéseikhez* anélkül, hogy a fejlett országokhoz hasonló igényes és költséges értékelési rendszert kelljen létrehozniuk.

Előadásomban a FIP számomra rendkívül megtisztelő felkérésének megfelelően az új gyógyszerek bevezetésének jövőjét igyekeztem exponálni. Nem hallgathatom el ezzel *egyidejűlek* azt, hogy azok az erőfeszítések, melyeket a gyógyszeripar új gyógyszerek kutatására és megvalósítására fordít, azok a gondos klinikai-farmakológiai, klinikai-toxikológiai és klinikai-terápiás vizsgálatok, melyeket az orvostudományok kiemelkedő tudósai folytatnak több tucat más diszciplina szakembereinek — többek között a gyógyszerészeknek — a nélkülözhetetlen együttműködésével, továbbá az a sokszor kritizált gyógyszerbiztonsági szűrőrendszer, melylyel minket „egészségügyi bürokratákat" a társadalom megbízott, *teljesen fölöslegesen elpazarolt energia, szakértelem, idő és pénz, ha* a gyógyszereket nem úgy rendelik és nem úgy használják, mint ahogyan az a terápiás cél érdekében szükséges. Engedjék meg, hogy *Lauridsen*-t idézzem, aki a World Health 1984 júliusi számában a következőket írta: „Sajnos túlságosan gyakori a felületes diagnózist és vizsgálatot követő kapáslövéses gyóg-y szerrendelés. Ennek sokfajta magyarázata van, és nem nehéz belátni azt, hogy egy elfoglalt orvos a polifarmáciához fordul abban a reményben, hogy a gyógyszerek egyike jó lesz."

Engedjék meg, hogy ehhez a nyilatkozathoz csupán *Schroeder* egyik közleményéből tegyek hozzá egy idézetet: „A varázslás lényege az, hogy a szer és a hatás közötti összefüggés nem ismert. Mindig varázslatról van szó, amikor ez az összefüggés fennáll anélkül, hogy megértenénk. Ez szászorosan vonatkozik a gyógyszerekre és mást nem is lehet tenni, mint a tapasztalatokra hivatkozni. Ennek a fordítottja a racionális lenne, vagyis az, hogy a szer természetét ismerjük és az általa előidézett változásokra következtetni tudunk."

Tévedések elkerülése végett hozzá kell tennem, hogy ezt nem *Schroeder* írta, hanem *Hegel*-t idézte a „Vorlesung über Philosophie der Religion" című 150 éves művéből...

Azt hiszem hogy a következtetés egyértelmű. *Schulek* professzor már évtizedekkel ezelőtt azt javasolta, hogy a gyógyszerész legyen gyógyszerszakértő, ezt a kijelentést legfeljebb azzal lehet kiegészíteni, hogy a ma gyógyszerészének fő feladata abban áll, hogy az orvosokat és a társadalmat a gyógyszerek helyes használatára oktassa, mert csak így lehet elérni azt, hogy ne az legyen az egyedüli különbség a középkor és a 2000. év között, hogy ugyanabba a varázslatba vetett hittel 30 ingredienst tartalmazó recept helyett 30 különböző gyógyszerkészítmény egyidejű alkalmazásától várjuk a csodát.