

GYÓGYSZERMINŐSÉG HAZÁNKBAN AZ EU CSATLAKOZÁS UTÁN*

KÖSZEGINÉ SZALAI HILDA Ph.D.

Bevezetés

A megfelelő, és gyártási tételtől gyártási tételre állandó gyógyszerminőség a gyógyszerek állandó hatásosságának és biztonságosságának alapfeltétele. A megfelelő és állandó gyógyszerminőség biztosításáért a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének jogosultja visel felelősséget. A minőség kialakításához és fenntartásához azonban a különböző hatósági tevékenységek, így pl. a gyógyszerengedélyezés, a gyártásengedélyezés és -ellenőrzés, a hatósági gyógyszerellenőrzés és a gyógyszerkönyvkiadás is hathatósan hozzájárulnak. A gyógyszerek megfelelő minőségének biztosításával összefüggő hatósági tevékenység nagy múltra tekint vissza hazánkban. Főbb elemei az 1933 óta folyó, és a kor tudományos színvonalával mindenkor lépést tartó gyógyszertörzskönyvezés, az 1927 óta működő hatósági gyógyszerellenőrzés és gyógyszergyártás-ellenőrzés, mely utóbbit már 1976 óta a WHO égisze alatt létrejött Gyógyszerfelügyeleti Egyezmény keretei között végezte a gyártásellenőrző hatóság (az Országos Gyógyszerészeti Intézet részét képező inspektorátus), és az 1871 óta folytatott, 7 kötelező érvényű kiadást eredményező nemzeti gyógyszerkönyv-szerkesztés.

Mint az eddigiekből is kiténik, az EU csatlakozáskor, illetve már azt megelőzően, a csatlakozásra való felkészülés jegyében egy meglévő, koherens gyógyszerminőségi rendszert kellett az Európai Unió joganyagával és szakmai irányelvrendszerével összehangba hozni. Az 1998. évi XXV. törvény „az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekről” és annak módosításai, a 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet „az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek törzskönyvezéséről és forgalomba hozataluk engedélyezéséről” és módosítása, a GMP-rendelet, valamint a klinikai vizsgálatok engedélyezéséről szóló rendelet hatályba helyezték a megjelenésükkor e szakterületre érvényes Európai Uniói jogszabályokat. A jogharmonizáció azonban nem minden területen valósult meg maradék nélkül. Így például nem történt meg az Európai Gyógyszerkönyv formális hatályba helyezése, bár a 2000. évi XXXI. törvény megerősítette és kihirdette hazánkban az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak átvételére vonatkozó elkötelezettségét. Az államigazgatási törvény módosítását igényelné a kölcsönös elismerési eljárással törzskönyvezett gyógyszerek törzskönyvi módosításaira vonatkozó, kötelező erejű Európai Uniói jogszabály alkalmazása.

Mint hogy az Európai Uniói jogszabályok folyamatosan változnak, a szükséges korrekciókat a már meghozott magyar törvényeken és rendeleteken is el kell végezni.

A következőkben a gyógyszerminőséget érintő, már bekezdett, ill. a közeljövőben várható legfontosabb változásokat foglalom össze.

* A szerkesztőbizottság felkérésére írt tanulmány.

A gyógyszerminőség rögzítése a törzskönyvezés során

A csatlakozást követően, de már a felkészülés periódusában is, az EU jogszabályokon (legyenek azok magyar jogszabályba foglalandók, vagy közvetlenül alkalmazandók) kívül az EU ún. „puha joganyagának”, azaz a gyógyszerminőségre vonatkozó CHMP és ICH irányelveknek, a kérelmezőknek szóló tájékoztatóknak konzekvens alkalmazására is egyre nagyobb figyelmet kellett, ill. kell fordítanunk mind az értékelés, mind pedig az értékelő jelentések elkészítése során. Ezen irányelvek aktuális változatai az EMEA honlapján érhetők el (www.emea.eu.int). Függetlenül attól, hogy az Európai Gyógyszerkönyv magyar változatának rendelettel történő hatályba léptetése még nem történt meg, munkánk során következetesen kell alkalmaznunk az Európai Gyógyszerkönyv mindenkor érvényes előírásait is. Ellenkező esetben engedélyezési rendszerünk nem lenne kompatibilis a többi európai gyógyszerengedélyező hatóságéval, és nem tudnánk bekapcsolódni a gyógyszerengedélyezés kölcsönös elismerésen alapuló eljárásába (MRP, Mutual Recognition Procedure). Az elmondottak szerint történt meg a magyar gyógyszerkincs törzskönyvi dokumentációjának harmonizációja a kötelező törzskönyvi megújítás vagy az ún. „szintrehozási” eljárás keretében. Ugyancsak a fenti elveknek megfelelően zajlott le a korábban iparilag előállított galenusi (gyógyszerkönyvi és FoNo) készítmények törzskönyvezése. A törzskönyvi módosítások értékelése is a magyar/EU jogszabályok-CHMP/ICH minőségi irányelvek-Európai Gyógyszerkönyv előírásrendszer alapján történik. A csatlakozást követően a korábban kizárólagos nemzeti eljáráson kívül a gyógyszertörzskönyvezés egyéb, európai eljárásait is alkalmazzuk, így az MRP eljárásban elfogadó és referenciaországként számos beadványt értékeltünk, de már egy centralizált eljárás keretében törzskönyvezendő termék értékelése is folyamatban van intézetünkben.

Munkatársaink az említett szabályozóknak nemcsak alkalmazói, hanem részben alakítói is. A gyógyszerek minőségének értékelésében résztvevő munkatársaink számos európai szakértői csoport, ill. egyéb szervezet munkájában tevékenykednek (EMEA Minőségügyi Munkacsoport, EDQM Megfelelőségi Tanúsítvány Részleg, Európai Gyógyszerkönyvi Bizottság elnöksége, Európai Gyógyszerkönyvi Bizottság szakértői csoportjai stb.)

Klinikai vizsgálatok engedélyezése

A vizsgálati készítmény(ek), összehasonlító készítmény(ek) és placebo készítmény(ek) minőségének rögzítése a klinikai vizsgálatok engedélyezésének alapfeltétele. Az e területet szabályozó EU direktíva honosítása a klinikai vizsgálatok enge-

délezéséről szóló rendelettel megtörtént ugyan, de az abban leírtakon túlmenően a vizsgálati készítmények minőségi értékelésének szempontjait tartalmazó, EMEA által kidolgozott irányelveket is következetesen alkalmaznunk kell

Minőségi kifogások, és a gyógyszer mellékhatás bejelentések kivizsgálása

A gyógyszerekre vonatkozó minőségi kifogások kivizsgálása a gyógyszer törvény értelmében az OGYI feladata. A kivizsgálásnak meg kell állapítania, hogy a bejelentett panasz jogos vagy sem, s ha igen, a hiba a kérdéses gyártási tétel több egységét is érinti, vagy egyedi, pl. nem megfelelő tárolásból eredő esetnek tekinthető. Ehhez a beküldött minta és megfelelő kontrollminta laboratóriumi vizsgálatára van szükség. A gyógyszer mellékhatás-bejelentések háttérében is meghúzódhat gyógyszerminőségi probléma, melynek kizárása vagy megállapítása szintén laboratóriumi vizsgálatot tehet szükségessé. Amennyiben a minőségi hiba a gyártási tétel több egységét érinti, az eset súlyosságától függően különböző hatósági intézkedéseket kell tenni, mely a gyártó figyelmeztetésétől a tétel forgalomból való kivonásáig terjedhet. Az EU csatlakozás óta a forgalomból való kivonásokról a többi európai hatóságot is értesítenünk kell. A laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek megbízhatósága érdekében a hatósági gyógyszerellenőrző laboratóriumoknak azonos minőségügyi rendszerben kell működniük. A tavalyi év során laboratóriumunkban ISO 17025 szabvány alapján álló minőségügyi rendszert vezetünk be. A laboratóriumot az OMCL (Official Medicines Control Laboratories) hálózat szakemberei auditálták, és alkalmasnak ítélték arra is, hogy a centralizáltan engedélyezett termékek piacellenőrzésének programjában is részt vegyen. Jelenleg is folyik új műszeres technikák (pl. kapilláris elektroforézis) bevezetése, s a közeljövőben további laboratóriumi fejlesztéseket kívánunk végrehajtani.

Gyorsriadó-rendszeren érkező bejelentések kivizsgálása

Hazánk EU csatlakozása drámai változást hozott a hatóságok közötti információcsere vonatkozásában. Az EU bármely tagállamában bármely gyógyszer forgalmazásával kapcsolatban hozott korlátozó intézkedésekről értesítés érkezik Intézetünkbe. Főosztályunknak az ilyen jellegű értesítések mindegyikét értékelnie kell abból a szempontból, hogy az értesítésben megadott gyártási tétel Magyarországon betegekhez juthatott-e. Ehhez a forgalomba hozatali engedély jogszabályával minden esetben fel kell venni a kapcsolatot. A Magyarországon nem törzskönyvezett termékek esetében pedig meg kell győződni arról, hogy a kérdéses termék nem került be az országba egyedi import útján, vagy nem folyik vele kli-

nikai vizsgálat. A gyorsriadó-rendszeren kívül az OMCL laboratóriumok között is hasonló, kölcsönös értesítési rendszer működik, mellyel az ilyen laboratóriumok által végzett piacellenőrző és hatósági gyártási tétel felszabadítás során észlelt nem-megfelelésekről értesítik egymást. Az ilyen értesítéseket is az előbbieken leírtak szerint vizsgáljuk ki.

A forgalomban lévő készítmények ellenőrzése

A forgalomban lévő gyógyszerek piacellenőrzése a törzskönyvezések számának drasztikus emelkedése miatt a rendszerváltást követően háttérbe szorult, és elsősorban a hiba-bejelentésekkel érintett termékekre és az OMCL hálózat által szervezett körvizsgálatokra korlátozódott. EU csatlakozásunk a jövőben ezen tevékenység szisztematikus fejlesztését igényli, melynek első lépéseire már ez évben sor kerül.

Hatósági gyártási tétel felszabadítás

A hatósági gyártási tétel felszabadítás Magyarországon csak az immunológiai készítményekre kötelező. Ezt a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ laboratóriuma végzi. Az Európai Unió legtöbb országában a vérvkészítményekre is hasonló szabályozás vonatkozik. A hatósági gyártási tétel felszabadítás rendszerének a vérvkészítményekre történő kiterjesztéséhez jogszabály-módosításra lenne szükség.

Gyógyszerkönyv-szerkesztés

Az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak alkalmazása az EU csatlakozás után kötelező érvényű. A gyógyszerkönyv hatályba helyezése a Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadásának rendelettel történő életbe léptetésével lehetséges. Eddig a Ph. Hg. VIII. két kötetét jelentette meg a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv Szerkesztő Bizottsága, azonban a kötetek hatályba helyezése még nem történt meg. A gyógyszerengedélyezés során ettől függetlenül meg kell követelnünk a Ph. Eur. előírásainak betartását.

Együttműködés a WHO-val

Hazánk EU csatlakozása a WHO-val fenntartott kapcsolatokat is szorosabbra fűzte. A gyógyszerhamisítások bejelentésén és az INN nevek ügyintézésén túlmenően részt veszünk a WHO által szervezett körvizsgálatokban, mellyel laboratóriumunk szakmai felkészültségét kívánjuk demonstrálni. Ezen kívül folytatjuk a WHO részére végzett, évi mintegy 100 tétel vizsgálatát magában foglaló gyógyszeranalízist, s új elemként a WHO által szervezett és finanszírozott oktatási program keretében külföldi analitikusok továbbképzésében is közreműködünk.