

Javaslat a gyógyszer-alkalmazási előírások és a generikus/WEU gyógyszerengedélyezési dokumentáció megreformálásához

Dobson Szabolcs

gyógyszeripari konzulens, címzetes egyetemi docens

1. Az alkalmazási előírások szerepe és jelentősége

Az alkalmazási előírások (angolul Summary of Product Characteristics, SmPC avagy a SPC) a hazai jogrendben a betegtájékoztatókkal és a címkeszövegekkel együtt a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének publikus mellékletei közé tartoznak, azaz jogi dokumentumok és előírásaik betartása az orvosi és a gyógyszerészi gyakorlatban elvileg kötelező.

Felépítésüket és bizonyos mértékig tartalmukat az Európai Gyógyszerhatóság (European Medicines Agency, EMA) irányelve határozza meg, és az Európai Unió minden tagállamában kötelezően egységes. Logikájuk a következő: a Forgalomba Hozatali Engedély Kérelem (Marketing Application) keretében benyújtott szakmai-tudományos dokumentáció (az ún. Common Technical Documentation avagy CTD) tartalmaz egyebek mellett egy gyógyszerészi-kémiai részt (Module 3), egy nemklinikai részt (Module 4) és egy Klinikai részt (Module 5).

Ezekben találhatóak mindazon saját vizsgálati és szakirodalmi adatok, amelyeket a Kérelmező szakértői a hatósági értékelők számára a Module 2 nevű részben három különálló, az előírás szerint optimális esetben kb. 30 oldal terjedelmű szakértői jelentés foglalnak össze (gyógyszerészi-kémiai rész: Module 2.3 Quality Overall Summary, nemklinikai rész: Module 2.4 Nonclinical Overview, klinikai rész: Module 2.5 Clinical Overview). Ezen felül a saját nemklinikai és klinikai vizsgálatok táblázatos és narratív összefoglaló ismertetésére szintén vannak különálló Modulok.

Ezek a Module 2-ben lévő, szintén előírt szerkezetű összefoglalók már tömörített formában tartalmazzák a saját vizsgálatok információit és az irodalmi adatokat.

Az alkalmazási előírások pedig lényegében a Module 2 összefoglalók összefoglalói, amelyek még tömörebben, és a gyakorlati alkalmazás szempontjaira összpontosítva prezentálják az információkat (maradva a Moduloknál, hivatalosan az alkalmazási előírás a Module 1.3.1-ben, a betegtájékoztató a Module 1.3.2-ben, míg a címkeszöveg a Module 1.3.3-ban található).

A Module 2.4 Nemklinikai szakértői jelentés tipikus tartalomjegyzékét az 1. Táblázat, míg a a Module 2.5 Klinikai szakértői jelentését a 2. táblázat mutatja be.

1. Táblázat: A Forgalombahozatali Kérelem 2.4. Moduljának (Nemlinikai Szakértői Jelentés) tipikus tartalomjegyzéke

A Forgalombahozatali Kérelem 2.4. Modulja (Nemlinikai Szakértői Jelentés)
2.4.1 Overview of the nonclinical testing strategy (A nemklinikai vizsgálatok stratégiájának áttekintése)
2.4.2 Pharmacology (Farmakológia)
2.4.3 Pharmacokinetics (Farmakokinetika)
2.4.3.1 Distribution (Megoszlás)
2.4.3.2 Biotransformation (Biotranszformáció)
2.4.3.3 Elimination (Kiürülés)
2.4.4 Toxicology (Toxicológia)
2.4.4.1 Acute toxicity (Akut toxicitás)
2.4.4.2 Repeated-dose toxicity (Ismételt dózisú toxicitás)
2.4.4.3 Reproduction toxicity, teratogenicity (Reproduktív toxicitás, teratogenitás)
2.4.4.4 Mutagenicity/genotoxicity and oncogenic/carcinogenic potential (Mutagenitás/genotoxicitás és okónkogén/karcinogén potenciál)
2.4.5. Integrated overview and conclusions (Integrált áttekintés és következtetések)
2.4.6. References (Hivatkozások)

2. Táblázat: A Forgalombahozatali Kérelem 2.5. Moduljának (Klinikai Szakértői Jelentés) tipikus tartalomjegyzéke

A Forgalombahozatali Kérelem 2.5. Modulja (Klinikai Szakértői Jelentés)
2.5.1 Product development rationale (A termékfejlesztés indoklása)
2.5.2 Overview of biopharmaceutics (Biogógyszerészeti áttekintés)
2.5.3 Overview of clinical pharmacology (Klinikai farmakológiai áttekintés)
2.5.3.1 Clinical pharmacology (Klinikai farmakológia)
2.5.3.2 Human pharmacokinetics (Humán farmakokinetika)
2.5.3.2.1 Absorption (Felszívódás)
2.5.3.2.2 Distribution (Megoszlás)
2.5.3.2.2 Metabolism (Metabolizmus)
2.5.3.2.3 Elimination (Elimináció)
2.5.4 Overview of efficacy (Hatásossági áttekintés)
2.5.5 Overview of safety (Biztonságossági áttekintés)
2.5.5.1 Undesirable effects (Mellékhatások)
2.5.5.2 Fertility, pregnancy and lactation (Termékenység, terhesség, szoptatás)
2.5.5.3 Oncogenic/carcinogenic potential (Onkogén/karcinogén potenciál)
2.5.5.4 Interactions (Kölcsönhatások)
2.5.5.5 Contraindications and warnings (Ellenjavallatok és figyelmeztetések)
2.5.5.5.1 Contraindications (Ellenjavallatok)
2.5.5.5.2 Warnings (Figyelmeztetések)
2.5.5.6 Overdose (Kölcsönhatások)
2.5.6 Benefit and risk conclusion (Előpny és kockázat következtetések)
2.5.7 References (Hivatkozások)

Ez egy szépen felépített, logikus rendszer. Akkor miért mégis javaslok reformokat, és milyen reformokat?

2. Az alkalmazási előírások és a Forgalomba Hozatali Engedély kérelem szakmai-tudományos dokumentációnak problémái

Mindenek előtt az 2001/83/EC uniós direktíva alapján különféle ún. gyógyszer-engedélyezési jogalapok vannak, amelyek közül a gyakorlatban a legfontosabbak az önálló, teljes beadványok (rendszerint, de nem feltétlenül az originális gyógyszerek, amelyeket ún. referencia készítményként lehet használni a generikus engedélyezéseknél), a referencia készítménnyel bioegyenértékűséget (vagy esetenként terápiás egyenértékűséget) igazoló generikumok, a korlátozott saját, valamint szakirodalmi adatokra

épülő hibrid, továbbá a jól megalapozott gyógyászati alkalmazású (well-established use, WEU) gyógyszerek.

Mindegyik jogalap esetében van szerepe a szakirodalmi hivatkozásoknak, de az önálló, teljes beadványok alapvetően, a hibrid beadványok pedig részlegesen saját orvosbiológiai vizsgálatokra épülnek. A generikumoknál a bioegyenértékűségi vizsgálaton túl az engedélyezési dokumentáció csak szakirodalmi adatokat tartalmaz, a WEU beadványoké pedig kizárólag azokat.

Azt, hogy mikor milyen jogalap alkalmazható, szintén EMA irányelvek (és hazai rendeletek) szabályozzák. Mármost, a Forgalomba Hozatali Engedély Kérelem formai és tartalmi követelményeit magában foglaló Notice to Applicants (Felhívás a Kérelmezőkhöz) egységes keretek között tárgyalja az önálló, a generikus és a WEU beadványokat, természetesen jelezve a jogalap-specifikus követelményeket is, amelyek azonban olykor elég homályosak, nemcsak a kérelmezők, hanem a nemzeti hatóságok számára is, utat nyitva a különböző értelmezéseknek és eltérő hatósági gyakorlatoknak.

Ami az alkalmazási előírásokat illeti, az önálló, teljes beadványokkal szemben ezek összeállítását a gyakorlatban nem alulról felfelé, azaz a nemklinikai és klinikai vizsgálatok – szakértői jelentések – alkalmazási előírás sorrendben zajlik, hanem fordítva.

Generikus termékeknel - alapesetben - a Kérelmező átveszi a referencia termék (önálló teljes beadvány) alkalmazási előírását, és az ebben szereplő információkat próbálja a szakértői jelentésekben (Nonclinical és Clinical Overview-kban) alátámasztani irodalmi adatokkal.

WEU termékek esetében nincs ugyan jogi értelemben vett referencia termék, de leggyakrabban a Kérelmező átveszi egy piacvezető termék alkalmazási előírását (amit a hatóságok már elfogadtak, így a kockázat kicsi), és ezt próbálja a szakértői jelentésekben irodalmi adatokból reprodukálni.

És itt kezdődnek a gondok.

Ugyanis a referenciaként használt alkalmazási előírások olyan információk sokaságát tartalmazhatják, amelyek nem azonosíthatók a szakirodalomból, illetve nem vezethetők le belőle.

Mivel az alkalmazási előírások nem tartalmaznak irodalmi hivatkozásokat (csak a mögöttük álló szakértői jelentések), a külső szemlélő (ovosok, gyógyszerészek, generikus és WEU kérelmezők) számára minegy „isteni kinyilatkoztatásként” jelennek meg.

Ez az „isteni kinyilatkoztatás” jelleg azonban teljesen szembemegy a tudomány és a jogállam elemi követelményével, a transzparenciával, továbbá a tudomány másik követelményével, az ellenőrizhetőséggel.

Nagyon sokszor nem lehet tudni, hogy egy-egy állítás mögött egyáltalán van-e humán klinikai adat (pl. gyógyszerkölcsönhatások), és ha igen, milyen minőségű, milyen régivagy új?

Nem lehet tudni, hogy a javallatok, ellenjavallatok, mellékhatások stb. esetében a referens termék kérelmezője milyen adatokat nyújtott be a hatósághoz, és, hogy azok az adatok megfelelően korszerűek-elfogadhatóak-e jelenleg is? Előfordulnak helyzetek, amikor ellentmondásos szakirodalmi adatok lelhetők fel egy-egy állítással kapcsolatban és a szakértő – mivel pragmatikus okokból kénytelen a

referens készítmény kísérőiratát átvenni -, éppen egy korszerűtlen információt kell, hogy szerepeltessen a szakértői jelentésében.

Ily módon alapvetően illuzórikus az a követelmény, hogy a szakértő kritikus összefoglalót állítson össze. A hatóságok ugyanebben a csapdában vannak, amit számos példával lehet igazolni, amikor különféle, egy-egy EU tagország csoportot érintő nemzetközi engedélyezési eljárásban jelentősen eltérő alkalmazási előírásokat fogadnak el ugyanolyan generikumokra. Ennek persze lehet oka a kérelmező is, pl., ha a referencia terméktől részben eltérő javallatokat kérelmez, de ez ritka, és ez utóbbi is sokszor amiatt van, mert még mindig jelentős nemzeti különbségek lehetnek ugyanolyan gyógyszerek alkalmazási előírásaiban, dacára annak, hogy zajlanak harmonizációs eljárások is.

Ami pedig végképp nem építhető fel a szakirodalomból, az a mellékhatásprofil.

Először is, a mellékhatásokkal foglalkozó rész eleve tudománytalan, amikor ömlesztve tárgyalja a mellékhatásokat és nem javallatok szerinti bontásban, hiszen nagyon nem mindegy pl. egy ACE-gátlónál, hogy középkorú hipertóniás, vagy idős szívelégtelen populációban követik a mellékhatások milyenségét és előfordulását. Ezeket összeömlesztani és olyan gyakorisági kategóriákat kreálni, amelyek a matematikai pontosság látszatát keltik, de a valóságban nagyon félrevezetőek, elemi tudományos hiba.

Másodszor, ami a gyakorisági kategóriákat illeti, ezek végképp nem állapíthatók meg a publikált szakirodalom alapján, hiszen sok vizsgálatot nem feltétlenül publikálnak, amit pedig igen, azok minősége nem feltétlenül megfelelő, és mindennek a tetejében nem lehet tudni, hogy a referencia termék esetében milyen vizsgálatokra alapozták a fentiek alapján amúgy is zűrös gyakorisági kategóriák megállapítását.

Erre mutat egy apró példát a 3. Táblázat, öt találmányra kiválasztott, hazánkban különböző jogalappal engedélyezett paracetamol készítmény egyetlen egy szervrendszer esetében felsorolt mellékhatásairól. Amint látható, a disszonancia nagyon jelentős és szakmailag nem védhető. És ez CSAK egy nagyon apró példa, csepp a tengerben.

3. Táblázat: Magyarországon engedélyezett azonnali kioldódású, per os, 500 mg-os paracetamol tabletták „máj- és epebetegségek, illetve tünetek” kategóriában az alkalmazási előírások által közölt mellékhatások és mellékhatás-gyakoriságok

Gyógyszer (az engedélyezés jogalapja)	A jelenleg (2018. 07. 213.) hatályos alkalmazási előírások 4.8 pontja (Nemkívánatos hatások, mellékhatások), benne a „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” alpont Nagyon ritka (<1/10.000); Ritka (≥1/1000-<1/100); Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
BEN-U-RON 500 mg tableta Generikus	Nagyon ritka: Májműködési zavar
Panadol 500 mg filmtabletta Önálló, teljes	Nagyon ritka: Májműködési zavar
Paracetamol Sandoz 500 mg tableta generikus	Nem ismert gyakoriság: Májkárosodás, májnecrosis
Rubophen 500 mg tableta Jól megalapozott gyógyászati alkalmazás	Nagyon ritka: sárgaság Nem ismert: <ul style="list-style-type: none"> nagy dózisok, főleg hosszú időn át tartó alkalmazása esetén toxikus májkárosodás fordulhat elő – igen nagy adagok esetén esetleg halálos kimenetelű májkárosodás (irreverzibilis szövetnekrózis) is előfordulhat. A májkárosodás korai tünetei: sápadtság, étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, fokozott izzadás és gyengeség. Alkoholfogyasztás mellett a májkárosító hatás kifejezettebb. citolitikus májgyulladás, ami akut májkárosodáshoz vezethet.
Doloramol 500 mg filmtabletta generikus	Ritka: Máj- és epebetegségek, illetve tünetek. Rendellenes májműködés, májelégtelenség, májnecrosis, sárgaság.

Általában véve pedig felmerül a kérdés: ha egyszer már a referencia termékre a hatóságok jóváhagytak egy alkalmazási előírást a mögötte álló szakértői jelentésekkel és az összes egyéb dokumentummal, akkor mi értelme van annak a tudományos értelemben voltaképpen lehetetlenre irányuló követelménynek, hogy ezt szakirodalmi adatokból kelljen reprodukálni anélkül, hogy tudni lehetne, a referencia termék mire hivatkozott és mire nem?

Erre generikumok esetében egyáltalán nem lehet hatósági oldalról tudományos indoklást adni, ennek csak az lehet a fő oka, hogy a Notice to Applicants-ben előírt CTD templát rájuk is vonatkozzon.

Szó ami szó, sok EU hatóság nyilván a fentiek miatt csendben tolerál roppant slampos, alacsony minőségű generikus nemklinikai és klinikai szakértői jelentéseket, amennyiben a bioegyenértékűség igazoltsága megfelelő és a kérelmező átveszi a referencia termék alkalmazási előírását.

WEU termékek esetében azonban jogi értelemben nincs referencia termék és nem lehet irodalmi hivatkozásként használni pl. a piacvezető alkalmazási előírását, mert – mondják a hatóságok – nincs bizonyíték arra, hogy az arra a termékre elfogadott egyes állítások relevánsak az új kérelem esetében is, hiszen nem lehet tudni, hogy a két termék bioegyenértékű-e vagy sem. Ezért kellene az irodalmi adatok. Az OGYÉI is kiadott nemrégiben egy bizonyos elemeiben indokolt, más elemeiben zűrös és teljesíthetetlen állásfoglalást a WEU termékek engedélyezéséről, és ezen esetekben az egyes nemzeti hatóságok engedélyezési gyakorlata elég jelentősen eltér.

Eleve, legtöbbször az orvosi szakirodalom vagy nem közli azok gyógyszerek nevét/részletes adatait, amelyekről a cikkek szólnak (csak az szerepel pl. hogy 200 mg orális ambroxolt adtunk), vagy ha

szerepel is a gyógyszernev, hazánkban nem forgalmazzák, vagy egy 20-30 éves cikk esetében ki tudja, azóta módosítottak-e a termék segédanyagain?

Ezen felül ismét ott van a mellékhatás-gyakoriságok kérdése: ezeket egyszerűen nem lehet felépíteni a szakirodalomból.

Emiatt sokszor tudományos értelemben nem vagyunk igazán előrébb az irodalommal sem, mint a hatóságok által azért a szaklapoknál elvileg mégiscsak alaposabban ellenőrzött alkalmazási előírásokkal. Hab a tortán, hogy amúgy meg az EMA kísérőirat-harmonizációk esetén (ún. Article 30 eljárás) aztán a EMA, és benne a nemzeti hatóságok félresöpörnek minden korábbi, nemzeti, illetve nemzetközi eljárásban jóváhagyott kísérőirat verziót és olyan kísérőirat szövegeket tesznek kötelezővé egyes termékcsoporthoz, amelyek nem állnak összhangban a korábban az adott konkrét termékekhez benyújtott szakértői jelentésekkel.

3. Lehetséges megoldás

Miután, amint láttuk, az első ránézésre nagyon logikusan felépített jelenlegi forgalomba hozatali engedély kérelem még a farmakovigilancia rendszerrel egyetemben sem képes a generikus és a WEU kérelmek esetében orvostudományi szempontból valóban és következetesen magas színvonalú, korszerű alkalmazási előírásokat produkálni, valamit másképpen kell csinálni.

Lehetséges megoldás lenne az alkalmazási előírások kötelező referenciázása, azaz minden állítás, minden információ szakirodalmi hivatkozásokkal való ellátása, legyenek azok akár hatóságokhoz benyújtott publikálatlan adatok vagy publikált szócikkek.

Innentől kezdve minden orvos, gyógyszerész és az új kérelmezők számára is teljesen egyértelmű lenne, hogy milyen minőségű adatokra épül az adott alkalmazási előírás, amely még egyébként az adott alkalmazási előírás mögött álló, eredetileg beadott szakértői jelentésekből sem derül ki feltétlenül az utólagos módosítások miatt.

A hivatkozásokkal ellátott alkalmazási előírások – az erre a rendszerre való, reálisan több éves időtartamú fokozatos átállást követően - lehetővé tennék a szakmai nyilvánosság számára a kritikát (ami persze lehet indokolt vagy nem indokolt), továbbá főleg a generikus kérelmezők felé teljesen feleslegessé válnának a különben is értelmetlenül megíratott szakértői jelentések.

Alapesetben elegendő lenne csak átvenni a hivatkozásokkal ellátott alkalmazási előírásokat és csak akkor lenne szükség szakértői jelentésekre, ha a kérelmező más információkat kíván megjelölni.

Ez a hatóságok számára is kiváló lehetőséget nyújtana a kísérőirat harmonizációk megkönnyítésére, áttekinthetővé és racionálisabbá tételére. A hatóságok jelentős teherrel szabadulnának meg az új kérelmek orvosi biológiai értékelése során.

Természetesen, minden kísérőirat módosítás továbbra is szakértői jelentések összeállításához és hatósági értékeléséhez lenne kötve, azaz egy-egy ilyen-olyan színvonalú cikket lobogtatva nem lehetne kísérőirat-módosítást intézni.

Emellett a forgalomba hozatali engedély jogosultak, azaz a gyógyszercégek sokkal jobban kényszerítve lennének termékeik alkalmazási előírásainak rendszeres frissítésére, ami nagymértékben fokozná a gyógyszerbiztonságot és az alkalmazási előírások tudományos színvonalát általában.

Új WEU kérelmek esetében, ahol nincs referencia termék, a kérelmezők mégiscsak látnák, hogy a hatóságok által addigiakban elfogadott alkalmazási előírások milyen irodalmakra épülnek és szintén csak akkor kellene szakértői jelentéseket benyújtaniuk, ha eltérnek egy-egy már hatóságilag elfogadott kísérőirat szövegétől. Ezzel meg lehet akadályozni azt, hogy számukra előnyösen, de szakmailag inkorrekt módon keverjék mozaikszerűen az egyes elfogadott alkalmazási előírásokat, mintegy kimazsolázva és így összerakva az üzletileg kedvezőbb adatokat.

Ez azzal járna, hogy a hatóságok nem háríthatnák el a felelősséget a már korábban elfogadott WEU kísérőiratok referenciaként történő felhasználása kapcsán, de természetesen szabályokba öntött értékelési szempont lenne az, hogy mennyiben tekinthető hasonlóknak két WEU termék.

Egy ilyen reform természetesen csak EU szinten lenne kivitelezhető, az egyes tagállamok szintjén nem. Azonban a magyar hatóságnak meg lehetne fontolni azt, hogy egy ilyen koncepcióval előálljon az EMA-ban.

Összefoglalva, az alkalmazási előírások irodalmi hivatkozásokkal való ellátása és az generikus és WEU forgalomba hozatali engedély kérelmek orvosi biológiai fejezeteinek megreformálása/racionalizálása új beadványok esetében jelentős idő- és pénzmegtakarításokat eredményezne mind a kérelmezők, mind a hatóságok számára, bár igaz, másfelől a régebbi beadványok esetében növelné a módosítások számát, de végső soron nem az idő- és pénzmegtakarítás a központi kérdés, hanem a magas színvonalú, és a tudomány fejlődését a mainál jobban követő alkalmazási előírások orvosok és gyógyszerészek felő történő szolgáltatása.