

## Gyógyszerkipróbálás Magyarországon

Az utóbbi évtizedben magyar orvosok, illetve intézmények is közreműködnek nemzetközi klinikai vizsgálatokban. *Tulassay Zsolt*, a Semmelweis Egyetem II. Számú Belgyógyászati Klinikájának igazgatója, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium elnöke szerint a magyar orvostudomány elismeréseként kell értékelni azt a tényt, hogy hazánkban nemcsak egész Európát átfogó klinikai kutatások folynak, de olyan kutatási program is létezik, amelynek élén magyar szakember áll. A kutatások legfőbb haszonélvezője – *Tulassay Zsolt* szerint – maga a beteg, aki fokozott orvosi felügyelet mellett, a biztonsági előírások maximális tiszteletben tartása mellett, ingyenesen részesül a legkorszerűbb gyógyszeres kezelésben. Hasznosak ezek a kutatások az intézmények számára, de az orvosok számára is, mert módot adnak arra, hogy részesei legyenek az európai folyamatoknak.

Az első dokumentált gyógyszerkísérletet egy *Saisbury* nevű hajón végezték még a XVIII. század elején. Ekkor még nem történt más, mint hogy hat matróz kapott, hat pedig nem kapott kezelést skorbut ellen, és a fejleményeket naponta feljegyezték. Számos összehasonlító vizsgálat után 1931-ben végezték az első randomizált vizsgálatokat tbc-s betegekben.

A gyógyszervizsgálatok helyes klinikai gyakorlatát elsőként 1964-ben a Helsinkii Nyilatkozat fogalmazta meg. Európában 1991-től, míg hazánkban 1994 óta követelmény a Good Clinical Practice. Ezeket 1996-ban harmonizálták az USA és Japán hasonló szabályozásaival. Magyarországon – a bevezetést megelőző, illetve az azt követő promóciós célú vizsgálatokat figyelmen kívül hagyva – 1992-ben 67 gyógyszerkutatási vizsgálat folyt, 2000-re ez a szám 295-re emelkedett. A vizsgálatok többsége IV. fázisú, azaz máshol már forgalomba került gyógyszerek hazai törzskönyvezése és tapasztalatok szerzése érdekében folyik. Érdeklődésre azok tartanak számot, amelyek a klinikai I., II. vagy III. fázisban

folynak, és a gyógyszer kinetikájára, testben való mozgására, hatékonyságára, illetve mellékhatásaira vonatkoznak.

Az I. fázisban egészséges önként jelentkezőkön (jobbára egészségügyi dolgozókon, orvostanhallgatókon), klinikai körülmények között próbálják ki – térítés ellenében –, mekkora dózist, hogyan visel el a szervezet az adott, az állatkísérletek alapján biztonságosnak, hatásosnak bizonyult szerből. Amikor ez kialakult, kezdődhet a II. fázis, amelyben olyan betegségben szenvedők vesznek részt, akiknek gyógyítására szánják a szert. Ezek a vizsgálatok többnyire több száz beteg bevonásával, placebokontrollal, kettős vak körülmények között folynak. Ekkor dől el, hogy az emberi szervezetre is kellően hatásos-e, érdemes-e az adott szert gyógyszerre fejleszteni. A III. fázisban nagy, akár többezres betegszám mellett a szer terápiás hasznát, mellékhatásait vizsgálják. (Természetesen a ritka kórképek esetében ennél lényegesen alacsonyabb számok jellemzőek.) Többnyire eközben készítik el a törzskönyvi dokumentációt.

A klinikai vizsgálatok jogi és etikai vonatkozásaival kapcsolatosan *Borvendég Jánostól*, az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) főigazgató-helyettesétől megtudtuk, hogy hazánkban a hatvanas évek óta szabályozott a gyógyszerkipróbálások rendje. Ez nem minden országban van így: Svájcban például egyáltalán nem léteznek ilyen jogszabályok; Németországban be kell nyújtani a dokumentációt, de azt csak probléma esetén vizsgálják; Belgiumban, Franciaországban a hatóságoknak csak tudomására kell hozni, hogy kutatást folytatnak – összességében a szabályok jobbára lényegesen lazábbak, mint a hazaiak. Az Európai Unió nem dolgozta ki a követelmények harmonizált rendszerét, de közös cél, hogy a vizsgálatok megkezdése előtt megfelelő és elegendő információ álljon a hatóságok rendelkezésére is, a vizsgálatban részt vevő egyének megfelelő védelemben részesüljenek.

Magyarországon jogszabályok védik a vizsgálatban résztvevők személyiségi jogait, biztonságát és garantálják az etikai normák betartását.

A hetvenes évektől kötelező érvényesíteni az önkéntesség elvét, azaz a vizsgálatban résztvevőket tájékoztatni kell, és írásos beleegyezésüket kérni. Ez nemcsak a betegeket, hanem a vizsgálatot végzőket is védi, egyben alapja a keletkezett adatok megbízhatóságának.

A vizsgálatokat – az esetek többségében – szakmai és etikai szempontból, hatósági jogkörével élve, az OGYI ellenőrzi. Az immunbiológiai termékek (védőoltások, vakcinák stb.) kipróbálásának engedélyezése, illetve ellenőrzése a Johann Béla Országos Epidemiológiai Központ feladata. A teendőket törvények és jogszabályok írják elő. Az engedélyezésre, illetve tudomásulvételre benyújtott vizsgálatok lehetnek magyarországi vagy külföldi törzskönyvezést célzó vizsgálatok, speciális információt szerző vizsgálatok.

A vizsgálatot kezdeményező az Európai Unió országaival harmonizáló, terjedelmes dokumentációt köteles bemutatni, amely tartalmazza a részletes vizsgálati tervet, az eddig elvégzett preklinikai (toxikológiai, gyógyszerészeti) vizsgálatok dokumentációját, a már elvégzett klinikai vizsgálatok eredményeit, a tervezett betegfelvilágosító szöveget, a beleegyező nyilatkozat szövegét. Magyarországi különleges követelmény, hogy a vizsgálatot finanszírozó, a szponzor köteles megnevezni olyan független orvost, aki a beteg érdekeinek és egészségének védelmében, ha kell képviselőként nyomon követi a vizsgálati folyamatot. A dokumentáció része a beteg javára kötendő szavatossági biztosítás tervezete is.

A szakmai felügyelet a vizsgálati terv elbírálásával kezdődik: megalapozott-e, azaz érdemes-e egyáltalán elvégezni az adott vizsgálatot; jó kérdésre, jó módszerrel keresnek-e választ a kutatást kezdeményezők, illetve elegendő információhoz jutnak-e általa. Ha a válasz nemleges, akkor a vizsgálat nemcsak felesleges, de etikátlan is. Ha a vizsgálat szakmai célja megfelelő, megvizsgálják azt is, hogy milyen terheket ró a betegekre. Ha úgy találják, aránytalan veg-

zatúrával, veszélyekkel jár, vagy a placebokontrollos vizsgálat ronthatja a placebót kapó betegek egészségi állapotát – nem engedélyezik. Ezt követően az OGYI szakvéleményét, a hozzá benyújtott dokumentációval együtt, átadja az Egészségügyi Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottságának, amelynek jogköre ugyancsak a véleményezésre terjed ki. A vélemény ismeretében az OGYI a kutatást kezdeményező gyártóval ismételten egyezteteti a szakmai és etikai követelményeket, és annak sikeressége esetén kiadja a kutatási engedélyt. A folyamat – normális esetben – hat hónapot vesz igénybe.

Az OGYI kutatási engedélyének birtokában azonban még nem kezdődhet meg a tényleges kutatás, ugyanis azt még engedélyeznie kell az egyetemekhez tartozó regionális etikai bizottságoknak is.

A folyamatban lévő vizsgálatok felügyelete is az OGYI feladata. Inspektorok személyesen ellenőrzik a szakmai és etikai követelmények betartását. Kötelező a mellékhatások azonnali jelentése, amelyet igen rövid idő alatt értékelnek, elsősorban abból a szempontból, hogy azok egybeesnek-e az előre jelzett haszon-kockázati arányokkal. Ha eltérnek, akkor sor kerülhet a vizsgálati engedély módosítására, súlyosabb esetekben visszavonására.

A kutatások igen költségesek. Egy új gyógyszer kifejlesztése átlagosan 750 millió dollárba kerül. Ennek oka, hogy 50 ezer kipróbált vegyület közül csupán ötből lesz orvosság, s ezek közül mindössze egy kerül a piacra.

Egy új gyógyszer kutatás-fejlesztési költségének kétharmada az utóbbi két évtizedben (az emlékeztető Contergan-ügy óta) a világszerte kötelezővé tett klinikai vizsgálatokra megy el – mondta *Bors Zsuzsanna*, az Astra Zeneca cég magyarországi klinikai kutatórészlegének orvos vezetője. A klinikai vizsgálatokat megelőzően modell- és állatkísérleteket végeznek, és kísérleti úton kifejlesztik a majdani gyógyszer adagolási formáját.

A tapasztalatok szerint tíz, piacon bevezetett gyógyszerkészítmény közül három kutatási-fejlesztési költségei térülnek meg, és ezek egy tizede lesz piaciilag sikeres.

Nagy András László

## RENDELETEK, VÉGREHAJTÁSI UTASÍTÁSOK

1. Az egészségügyi miniszter 13/1987. (VIII. 19.) Eü. M. számú rendelete a gyógyszerkészítmények törzskönyvezéséről és a törzskönyvbe bejegyzett gyógyszerkészítmények forgalomba hozataláról.
2. Az egészségügyi miniszter 11/1987. (VIII. 19.) Eü. M. számú rendelete az orvosbiológiai kutatásokról.
3. Az egészségügyi miniszter 10/1987. (Eü. K. 17.) Eü. M. számú utasítása a gyógyszerkészítmények törzskönyvezéséről és a törzskönyvbe bejegyzett gyógyszerkészítmények forgalomba hozataláról szóló 13/1987. (VIII. 19.) Eü. M. számú rendelet végrehajtásáról.
4. A népjóléti miniszter 31/1998. (VI. 24.) NM rendelete a 11/1987. (VIII. 19.) Eü. M. rendeletmódosításáról.