

A gyorsított gyógyszer engedélyezési gyakorlat klinikai farmakológiai háttere, etikai és egészséggazdasági dilemmái

Clinical pharmacological background, pharmacoeconomic and ethical problems of the accelerated drug approval process

Dr. Kerpel-Fronius Sándor

Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest.

Email: kerpel-fronius.sandor@med.semmelweis-uni.hu

A gyorsított gyógyszer engedélyezési eljárások a súlyos, életet veszélyeztető betegségek kezelésére kifejlesztett gyógyszerek piacra jutását átlagosan 3-4 évvel rövidítik meg. A gyorsított eljárással forgalomba hozott szerek többsége egyben árva gyógyszernek is minősül, melyek fejlesztése és forgalmazása jelentős anyagi, tudományos és adminisztratív támogatást élvez. Ilyen módon a két gyógyszerfejlesztést támogató program társadalmi következményei szorosan összefonódnak. Árva gyógyszerként fogadható el minden olyan készítmény, melyek alkalmasak ritka betegségek kezelésére. Ezek mindegyike gyorsított eljárással engedélyezhető. Az utóbbi években a gyorsított engedélyezési eljárást és az árva gyógyszer minősítést a gyártók egyre gyakrabban genetikailag azonosított ritka onkológiai betegségek esetén veszik igénybe. A gyorsított eljárások elbírálása általában köztes végpontokon alapszik, melyek esetenként nem korrelálnak a végső kimenetellel. További gond, hogy a gyártók gyakran lassan vagy egyáltalán nem végzik el a végleges forgalomba hozatalhoz szükséges további vizsgálatokat. Ilyen módon sokszor kiemelkedően drága, de nem kellően kivizsgált gyógyszerek is bekerülnek, illetve gyakran hosszabb ideig is az egészségügyi ellátásban maradnak. Komoly etikai és gazdasági gondot jelent, hogy a gyorsított eljárással forgalmazott gyógyszerek egy része nem eredményez klinikai hasznot, viszont jelentős anyagi megterhelést jelent a társadalom számára.

Kulcsszavak: Gyorsított gyógyszer engedélyezés, feltételes gyógyszer engedélyezés, árva gyógyszerek, gyógyszer ár, gyógyszer ellátás etikája

Accelerated drug approval procedures decrease the marketing access of drugs developed for treating severe, life-threatening diseases by 3-4 years. The majority of drugs marketed following accelerated approval gets also orphan drug designation, whose development and marketing enjoy significant material, scientific and administrative support from the society. In this way the social effects of the two programs supporting drug development become tightly interconnected. Medicines which can be used for the treatment of rare diseases can receive orphan designation. All orp-

han drugs might be eligible for accelerated approval. In recent years, drug producers have taken advantage of the accelerated approval process and orphan drug designation more frequently for genetically identified rare oncologic diseases. In many cases the evaluation of accelerated approvals is based on surrogate end-points, which frequently do not correlate well with the final outcome of the disease. It is a further problem that the producers perform often slowly or not at all the trials needed for the final marketing approval of these medicines. Consequently, many outstandingly expensive and not satisfactorily evaluated drugs reach, and remain for prolonged time in the health care system. It is an increasing ethical and economical concern that several drugs approved by accelerated approach do not provide clinical benefit, but cause significant financial burden for the society.

Keywords: Accelerated drug approval, conditional drug approval, orphan drugs, drug price, ethics of drug supply

BEVEZETÉS

A gyógyszerfejlesztés hatalmas fejlődése az elmúlt száz évben számos betegség kezelésében nyújtott hosszú és kielégítő életminőséget biztosító eredményt. Az Amerikai Egyesült Államokban 1962-ben elfogadott *Kefauver-Harris Drug Amendments* a világ számára példamutatóan határozta meg az új gyógyszerek kereskedelmi forgalmazásához szükséges feltételeket, melyek elengedhetetlenek az új gyógyszerek széleskörű eredményes és biztonságos alkalmazásához. A feltételek kielégítő teljesítése sok évig tartó, komplex nem-klinikai és klinikai vizsgálatok elvégzését teszi szükségessé [1]. Az új eljárás nemzetközi elterjedése megemelte a gyógyszeres kezelés biztonságát, azonban jelentősen késleltette az új, hatásos molekulák megjelenését az orvosi gyakorlatban. A hosszas eljárás különösen súlyos, életet megrövidítő gyors lefolyású betegségekben, illetve ritka kórképekben jelentett kihívást a társadalom számára. Ez a probléma jelentős társadalmi gondot először a HIV fertőzött esetében okozott, amikor a betegek és hozzátartozóik széleskörű tüntetéseket szerveztek a hosszas engedélyezési eljárás ellen. Mindenki számára világossá vált, hogy az új ígéretes gyógyszerek hosszas engedélyezéséig

már számos betegen nem lehet segíteni. A betegek jogosan érveltek amellett, hogy számukra egy ígéretes előzetes eredményeket mutató gyógyszerekkel történő kezelés remélte eredménye elfogadható arányban áll a hiányzó vizsgálatokból adódó nagyobb kockázattal.

A gondok figyelembevételével a gyorsított gyógyszer engedélyezési eljárást az Amerikai Food and Drug Administration (FDA) 1992-ben vezette be olyan súlyos, életet veszélyeztető betegségek gyógyításának elősegítésére, melyek kezelésére nem áll rendelkezésre megfelelő gyógyszer. Az eljárást értelemszerűen hamar kiterjesztették a ritka betegségekre is, melyek gyakran súlyos krónikus tünetekhez, illetve korai halálhoz vezetnek, és kezelésük sok esetben megoldatlan [1, 2, 3, 4]. Hamarosan a genetikailag jól meghatározott, ritkán előforduló tumor típusokat célzottan gátló szerekre is alkalmazni kezdték az eljárást [5]. A gyorsított gyógyszer engedélyezés jelentős előnnyel jár az egyes betegek számára, azonban számos klinikai gondot és gazdasági kérdést is felvet, melyek megoldása komoly társadalmi problémát jelent. Jelen dolgozatban ezeket a kérdéseket fogom röviden áttekinteni elsősorban az Amerikai Egyesült Államokban nyert tapasztalatok alapján, mivel ezek döntően befolyásolták számos ország később elfogadott gyógyszer engedélyezési elveit, illetve jelenleg is jelentős közvetett hatást gyakorolnak a világon a gyógyszerek árképzésére és kereskedelmi forgalmazására.

A GYORSÍTOTT GYÓGYSZER ENGEDÉLYEZÉSI ELJÁRÁS FDA GYAKORLATA

Az FDA négy speciális gyógyszerfejlesztést gyorsító, ún. *Expedited Drug Development* eljárást fejlesztett ki az évek folyamán, a súlyos betegségekben bizonyítottan vagy feltehetően hatásos új gyógyszerek engedélyezésének és gyors piacra jutásának támogatására [6]. Ezek közül jelen témánk számára az Accelerated Approval (1992), azaz a gyorsított engedélyezési eljárással nyert tapasztalatok részletes ismertetése fontos. Ez az egyetlen gyógyszer fejlesztést előmozdító eljárás, mely az új gyógyszerekkel történő kezelés klinikai végeredményének ismerete nélkül, köztes (*surrogate*) végpontokra kifejtett kedvező terápiás hatás alapján engedélyezi az új gyógyszerek piacra jutását. A köztes vizsgálati eredmények alapján tehát csak feltételezhető, de nem bizonyított az irreverzibilis morbiditásra, illetve korai halálos kimenetelre kifejtett kedvező hatás. A gyártók azonban kötelesek további klinikai vizsgálatokat folytatni, melyek később lehetővé teszik a gyógyszerek végleges engedélyezését, illetve elutasítását biztos klinikai végpontokra támaszkodva [6,7,8]. A gyorsított engedélyezés után a gyógyszerek forgalmazása az illetékes nemzeti hatóságok által elfogadott árak alapján történik.

Az ún. árva gyógyszerek fejlesztésének támogatására korábban elfogadott *Orphan Drug Act* (1983) a ritka betegségekben szenvedők kezelésére alkalmas gyógyszerek fejlesztésének és kereskedelmi forgalmazásának anyagi támogatását tűzte ki célul [9]. Noha a két eljárás céljai eltér-

rőek és egymástól függetlenek, a két rendszer szoros összefonódása hamar kialakult. Az árva gyógyszerek támogatása elsősorban a ritka genetikai elváltozások által okozott betegségek kezelésének fejlesztését kívánta előmozdítani. A ritka betegség minősítéséhez meghatározott betegszám az egyes országokban eltérő. Az Amerikai Egyesült Államokban kevesebb, mint 200 000 beteget jelent, míg az Európai Unióban kevesebb, mint 5 beteg 10 000 emberből jelenti a küszöb értéket [10]. A genomikai diagnosztika fejlődésének eredményeként kiderült, hogy számos genetikailag eltérő tumor típus is besorolható gyakoriságuk alapján a ritka betegségek körébe. Ez a megfigyelés rendkívül kibővítette a ritka betegségek körét. A gyógyszer fejlesztés hangsúlya a ritka genetikai elváltozásoktól egy életen át szenvedő betegektől a jelentős társadalmi igényt követve az onkológiai betegségek ritka típusai felé tolódott. Monge és munkatársai adatai szerint a 2008 és 2021 között az FDA által engedélyezett gyógyszerek közül 581 esetben került sor egy, vagy egyes esetekben több, gyógyszerfejlesztést támogató eljárás alkalmazására. [7] Az eljárások valamelyikébe bevont 581 vegyület közül 252 (43,4%) készítmény volt ún. árva gyógyszer. A gyorsított, *accelerated* engedélyezési eljárás részaránya 14,1% volt. Témánk számára kiemelkedően fontos, hogy a gyorsított engedélyezési eljárásban résztvevő gyógyszerek 79,2%-át onkológiai készítmények tették ki, ezek 84,6%-a árva gyógyszer minősítést is kapott. Ennek oka, hogy a korábban szövettenilag egységesnek vélt tumor csoportokat genomikai jellegzetességeik alapján az elmúlt években számos kisebb tumor típusra osztották fel. A modern célzott onkológiai gyógyszerek fejlesztése kiemelten a genetikai altípusokra speciálisan ható gyógyszerek előállítására irányul. Chabner vetette fel először, hogy az egyes ritkán előforduló genetikai altípusokra célzottan ható, nagy hatású gátlószerek esetén is a gyorsított, *accelerated* engedélyezési eljárás alkalmazása indokolt köztes klinikai végpontok alapján, tekintettel a betegségek gyors halálos kimenetelére. [5]

A köztes végpontok erőssége és megbízhatósága a betegség végkimenetelével való szoros korreláción nyugszik. Sajnos sem az összefüggés biológiai valószínűsége, sem az egyedi esetekben, illetve betegcsoportokban észlelt azonos irányú változás nem szolgáltat kellő bizonyítékot a köztes végpontra kifejtett hatás nagysága és a végkimenetel közötti szoros összefüggés bizonyítására. Jóval biztosabb információ nyerhető, ha a köztes értékek és a végpontok közötti korreláció megbízhatóságát számos vizsgálat metaanalízise alapján számított korrelációs koefficiens segítségével értékeljük. Szolid tumorok esetében például a gyorsított engedélyezési eljárásokban leggyakrabban a tumor nagyságának csökkenését, illetve hosszan tartó változatlanlanságát, valamint a progresszió nélküli túlélést alkalmazzák köztes végpontokként. Prasad és mtsai szerint több száz onkológiai tanulmány metaanalízise alapján a köztes végpontok és a betegek túlélése közötti korreláció az esetek 52%-ában alacsony volt, azaz a korrelációs koefficiens $r < 0,7$ alatt maradt. [11] Csak a vizsgált összefüggések 23%-ában volt az összefüggés meggyőző ($r > 0,85$). A bizonytalanságot tovább fokozza, hogy az egyes köztes végpontok

kapcsolatának szorossága a végső terápiás eredménnyel tumor típusok szerint eltérő. További gond, hogy sok esetben a korai köztes végpontokon alapuló gyorsított gyógyszer engedélyezés nem-kontrollált fázis II vizsgálatokon nyugszik. Sajnos az ilyen módon értékelt köztes végpontok korrelációja a klinikai végpontokkal kevésbé megbízható, mint az összehasonlító randomizált vizsgálatokban nyert eredmények. [12]

Mint azt már fentebb említettem, a köztes végpontok bizonytalansága miatt a gyorsított engedélyezés mindenkori feltétele a klinikai vizsgálatok folytatása, melyek pár év alatt lehetővé teszik a végleges klinikai döntés meghozatalát. Sajnos azonban az amerikai *accelerated approval* eljárás bevezetése során nem fektettek le pontos feltételeket, melyek biztosították volna a követő vizsgálatok meghatározott időn belüli kivitelezését, illetve a nem hatásos vegyületek adminisztratív nehézségek nélküli gyors kivonását a klinikai gyakorlatból. Jelentős gondot okoz, hogy számos korai engedéllyel forgalmazott onkológiai szer már beépült kiterjed-

ten alkalmazott kombinációs kezelési sémákba, ahonnan ezek kivonása nagyon nehéz. Ilyen módon több kétséges, bizonytalan hatású gyógyszer végleges engedélyezése elmarad. Következésképpen az FDA által előírt vizsgálatok jelentős részének végrehajtása késedelmes, illetve számos, közben már hatástalannak minősülő gyógyszer kivonása éveken keresztül elhúzódhat vagy elmarad. [4, 13]

Az amerikai törvénykezés felismerte ezt a gondot. Jelenleg széles társadalmi vita alapján keresik az optimális megoldást a problémákra. Legfontosabbnak vélik a kiegészítő klinikai vizsgálatok korai elkezdését. Ezért javasolják a korai engedély kiadásának kötelező összekapcsolását a további vizsgálati terv benyújtásával, továbbá a korai engedély automatikus visszavonását, amennyiben a cég időben nem teljesíti a vállalt vizsgálatokat. Szakmailag indokoltnak tartják, hogy a további vizsgálatok értékelését minden esetben klinikai végpontokra alapozzák, a korai engedélyezéshez alkalmazott köztes végpontok helyett. Végezetül felvetik, hogy a gyorsított engedélyezéssel forgalomba hozott gyógyszerek ára olcsóbb legyen a véglegesen engedélyezett szerekénél. [2, 4] A gyorsított gyógyszer engedélyezés előnyeit és hátrányait a gyógyszeripar és a társadalom számára az 1. táblázat mutatja.

Minden bizonytalanság ellenére az onkológusok már az első másfél évtized eredményei alapján pozitívan értékelték a gyorsított engedélyezési eljárással bevezetett gyógyszerek összesített hasznát a betegellátásban. [14] Ennek következtében az eljárást egyre gyakrabban veszik igénybe a gyártók, 2023 januárjában az FDA-nál 68 onkológiai és hematológiai gyógyszer gyorsított eljárási kérelme áll elbírálás alatt. A kimutatás szerint az elmúlt években 88 esetben véglegesítették a gyorsított eljárás pozitív döntését, illetve 22 esetben vontak ki korábban gyorsított engedélyezéssel forgalmazott gyógyszereket. [15]

A GYORSÍTOTT GYÓGYSZER ENGEDÉLYEZÉSI ELJÁRÁS EMA GYAKORLATA

A gyógyszerfejlesztést támogató gyorsító eljárások elvét klinikai jelentősége miatt számos gyógyszerhatóság, többek között az Európai Gyógyszer Ügynökség (EMA) is hamar átvette. [16] Az EMA gyorsított gyógyszer értékelés (*accelerated assessment*) elnevezéssel vezette be a rendszert. [17] Az eljárás 210 napról 150 napra csökkentette a centralizált gyógyszer engedélyezés folyamatát a jelentős terápiás innovációt biztosító új készítmények számára. Az EU-ban a különleges engedélyezési körbe két eljárás tartozik. Engedélyezés kivételes körülményekre való tekintettel (*approval under exceptional circumstances*) lehetséges, ha etikai megfontolások miatt és/vagy a tudomány jelen állása szerint teljes körű adatgyűjtés nem lehetséges. Évente kötelező a haszon/kockázat felülvizsgálata. Az amerikai gyorsított engedélyezési eljáráshoz hasonló feltételes engedélyezést (*conditional marketing authorization*) 2006-ban vezette be az EMA [18]. Hasonlóan az amerikai elvekhez a feltételes forgalomba hozatal olyan új készítmények számára vehető igénybe, melyek életet veszélyeztető vagy gyorsan súlyos egészségkárosító

Gyorsított gyógyszer engedélyezési eljárás előnyei és hátrányai	
BETEGEK ÉS TÁRSADALOM	GYÓGYSZERIPAR
<p>ELŐNYÖK</p> <p>Korai gyógyszer hozzáférés olyan súlyos betegségek esetén, melyek kezelése megoldatlan</p> <p>HÁTRÁNYOK</p> <p>A végleges kockázat/előny, illetve tartós hatásosság és biztonság viszonya bizonytalan</p> <p>Nem bizonyított, alaptalanul nagy elvárások és remények kialakulása</p> <p>Betegek és a társadalom számára rendkívül magas ár a gerjesztett nagy elvárások alapján</p> <p>Végso engedélyezés hosszás késedelme a gyártó cégtől elvárt klinikai fejlesztés elhúzódása miatt</p> <p>A gyógyszergyártók az árva gyógyszerek fejlesztését előnyben részesítik a normál gyógyszerekkel szemben a nagyobb profit reményében</p>	<p>ELŐNYÖK</p> <p>A gyógyszerek korai piacra jutása</p> <p>További betegek gyógyszer ellátása részben a társadalomra hárul</p> <p>Hosszas klinikai utókövetés költségei részben a társadalmat terhelik</p> <p>Gyógyszer fejlesztés és engedélyezés hatósági támogatása</p> <p>Magas prémium ár megállapítása az alacsony betegszám kompenzálására, különösen, ha a szer árva gyógyszer minősítést is kap</p> <p>HÁTRÁNYOK ÉS KÖTELEZETTSÉGEK</p> <p>A végleges regisztrációhoz szükséges adatok kiegészítése. A köztes végponthoz rendelt végkimenetel bizonyítása, és a kezelés biztonságának megerősítése</p>

1. táblázat

A gyorsított gyógyszer engedélyezési eljárás előnyei és hátrányai

dáshoz vezető betegségek kezelésére alkalmasak, és az előzetes adatok alapján a haszon-kockázat arány pozitív. Ez a meghatározás magába foglalja a ritka betegségeket gyógyító árva készítményeket is. Mivel teljes körű adat-csomag nem áll rendelkezésre, az adatok kiegészítésére az európai végleges engedélyezéshez is további vizsgálatokat kell folytatni. Az európai rendszer, figyelembe véve az amerikai eljárás kiemelkedő hibáját, megköveteli az engedély évenkénti megújítását. Amennyiben ez elmarad, vagy a haszon-kockázat

körében az onkológiai készítmények száma Európában is felülmúlja a többi betegség kezelésére engedélyezett gyógyszerek számát. [22].

A GYORSÍTOTT GYÓGYSZER ENGEDÉLYEZÉS ETIKAI DILEMMÁI

Az amerikaiak által kezdeményezett gyorsított gyógyszer engedélyezés hamar elterjedt a nemzetközi gyakorlatban, mivel egy gyakori gyógyszerterápiás problémára adott tudományos alapon többé-kevésbé elfogadható megoldást. [16] A gyógyítók minden korban igyekeznek feltételezhetően eredményes kezelést biztosítani súlyos betegek számára, amennyiben ismert gyógymóddal nem sikerült a beteg életét megmenteni. A gyorsított gyógyszer engedélyezési eljárás ehhez az ősidők óta bevett szokáshoz kapcsolódik, de szakmailag sokkal megbízhatóbb alternatívát jelent a modern természettudományos ismeretek alapján. A klinikai végpontok alapján bizonyítottan hatásos gyógyszerekhez csatlakozott egy tudományosan kevésbé alátámasztott hatású gyógyszercsoport. Ezzel a kiterjesztéssel a gyógyszerkincs egésze egyrészt bizonytalanabbá vált, másrészt viszont lehetőséget nyújtott újabb, a köztes végpontokra kifejtett hatásuk alapján tudományosan feltételezhetően aktív készítményeknek a gyógyításba való jóval korábbi bevezetésére. Az orvosok számára ez a megoldás jelentős szakmai és etikai előnyöket biztosít. A társadalom is sokat nyert, hiszen számos beteg eredményes kezelése vált lehetővé a végleges értékelést biztosító hosszadalmas folyamat befejezése előtt. Noha egyes vegyületekről később kiderült, hogy hatástalanok, a szerek többsége az előzetes tudományos feltételezéseknek megfelelően kedvező klinikai eredményekhez vezetett és később végleges forgalomba hozatali engedélyt kapott.

Fentebb már utaltam arra, hogy a gyorsított eljárással elfogadott gyógyszerek jelentős többsége ritka betegségek kezelésére szolgáló árva gyógyszernek minősül. Ennek megfelelően a gyorsított engedélyezésre, illetve a ritka gyógyszerekre vonatkozó gyakorlati és etikai gondok együttesen jelentkeznek, ezeket természetesen párhuzamosan kell megoldani. A speciális jellegzetességgel bíró ritka betegségek száma a modern genomikai azonosítási módszereknek köszönhetően gyorsan emelkedik, legkifejezettebben a ritka onkológiai betegségek köre tágul a tumorok genomikai instabilitása miatt. Az árva gyógyszerek 2022-ben már a receptköteles gyógyszerek kereskedelmi forgalmának ötödét tették ki a világon. Az FDA által engedélyezett gyógyszerek több mint fele árva gyógyszer volt 2021-ben. Az onkológiai betegségek emelkedő gyakorisága, valamint a számos genomikailag elkülöníthető ritkán előforduló tumor típus következtében az árva gyógyszerek kereskedelmi forgalmának csaknem 50%-át tumorellenes szerek adják. Részarányuk további emelkedése várható a jelenleg fejlesztés alatt álló vegyületek indikációjának elemzése alapján. Sajnos ezzel egyidőben a széles populációt érintő krónikus betegségekre ható gyógyszerekre kiadott engedélyek száma az onkológiai szerekkel szemben csökken, továbbá a kb. 7000-re tehető genetikusan eredetű ritka

FDA és EMA gyorsított engedélyezési eljárásainak összehasonlítása

FDA Gyorsított engedélyezés (Accelerated approval; 1992)	EMA Feltételes engedélyezés (Conditional approval; 2006)
Életet veszélyeztető vagy súlyos egészségkárosodást okozó betegség esetén	Életet veszélyeztető, vagy súlyos egészségkárosodást okozó betegség esetén
Engedélyezés alapja a köztes végpontra kifejtett kedvező hatás	Engedélyezés alapja a köztes végpontra kifejtett kedvező hatás; előny/kockázat pozitivitás
A gyorsított engedélyezés követelménye a feltételezett kedvező hatás megerősítése további klinikai vizsgálatokban	Az engedély feltétele a végleges engedélyezéshez szükséges klinikai vizsgálatok tervének benyújtása
Az engedély időtartama határozatlan	Az engedély idő-limitált, évente meg kell újítani.
A vizsgálatok elmaradása esetén az FDA visszavonhatja az engedélyt, ami hosszas és nehézkes eljárást igényel	A vizsgálatok elmaradása esetén, illetve a klinikai vizsgálatok negatív eredménye alapján az engedély automatikusan megszűnik

2. táblázat

FDA és EMA gyorsított engedélyezési eljárásainak összehasonlítása

kedvezőtlennek bizonyul, a gyógyszert törlik a rendszerből. [19] A két rendszer tulajdonságainak összehasonlítását a 2. táblázat szemlélteti.

A feltételes engedélyezéssel forgalmazott gyógyszereket az EMA a kiegészítő megfigyelés (additional monitoring) alatt álló gyógyszerek körébe sorolja [20]. Ezekre a készítményekre az EMA a gyógyszerismertető dokumentációkon található fekete, fordított háromszöggel hívja fel a figyelmet. A 2021-ben az EMA-hoz 162 engedélyezésre benyújtott gyógyszer közül 92 eljárás végződött valamilyen engedély kiadásával. Ezek közül 3 esetben gyorsított eljárást alkalmaztak, 4 gyógyszer kapott forgalomba hozatali engedélyt kivételes körülményekre való tekintettel, 13 készítményt feltételesen engedélyeztek, 13 vegyület pedig árva gyógyszer minősítést kapott. [21] A feltételesen forgalomba hozott gyógyszerek

betegségek legtöbbje még most is hatásos gyógyszer nélkül marad. Ez a tendencia jelentős egészségügyi problémát vetít előre a társadalom számára [23].

A gyógyszerfejlesztés arányainak eltolódása az árva gyógyszerek fejlesztéséhez nyújtott jelentős társadalmi támogatásra és az ipar számára előnyös árképzésre vezethető vissza. Az árva gyógyszer elnevezést az 1960-as években vezették be, de először olyan gyógyszerekre alkalmazták, melyek fejlesztését a gyógyszeripar a várható alacsony kereslet miatt elhanyagolta. Az árva gyógyszerek forgalmazását támogató korai altruista koncepció a társadalom anyagi támogatására, az engedélyezés feltételeinek csökkentésére és a gyógyszerek kiterjedt post-marketing követésére kívánta helyezni a hangsúlyt. Az Egyesült Államokban az 1983-ban hosszú vita nyomán elfogadott *Orphan Drug Act* a korai elképzelésekkel szemben megővelte a hatásosság és biztonság felmérését a többi gyógyszerekhez hasonlóan. A magasabb szakmai követelmény teljesítéséhez azonban segítő módosításokat is bevezettek, többek között a gyorsított fejlesztési módszerek alkalmazását, a forgalombahozatali engedélyezéshez nyújtott szakmai tanácsadást, valamint az eljárási illetékek csökkentését. Az árva gyógyszerek fejlesztését piaci előnyökkel is igyekeztek előmozdítani. Biztosították számukra az engedélyezés utáni piaci kizárólagosságot, az egyes országokban eltérő ideig. Az árva gyógyszerek csoportjába, a korábbi elképzelésekkel ellentétben, befogadták továbbá a szabadalmaztatható gyógyszereket is, és végül bevezették a prémium árképzést, mellyel a ritka betegségek esetében várható alacsony betegszám miatti alacsony árbevételt igyekeztek emelni [24, 25].

Ezek a kedvezmények összességükben az árva gyógyszerek számára a társadalmi érdekektől teljesen elrugaszkodott kiemelkedően magas kereskedelmi hasznot eredményeztek, melyek jelentős társadalmi visszatetszést keltettek. Sajnos a ritka kórok új oki terápiájának árát a betegségben szenvedők számára korábban nyújtott tüneti kezelésekre fordított kiadások alapján állapítják meg. Összességükben a hosszú éveken át alkalmazott támogató kezelések, melyekhez sok esetben igen magas kórházi költségek is társulnak, rendkívül nagy összeget eredményeznek. Ezért a gyártók általában rövidebb időszak, gyakran csak pár éves időtartam alapján számított összeget vesznek alapul. A kezelés költséghatékonysága elsősorban a ritka genetikai betegségek többségében csak sok éves kezelés során állapítható meg. A gyorsított engedélyezéshez kapcsolt korai árképzéskor csak feltevésekre lehet támaszkodni. Ilyen módon a *spinalis muscularis atrophia* kezelésére engedélyezett Zolgensma árát 2,1 millió US \$-ban, vagy a közelmúltban haemophilia B terápiára bevezetett Hemgenix árát 3,5 millió US \$-ban állapították meg az Egyesült Államokban [26, 27]. Ezek az árak természetesen módosulnak a különböző országokban folytatott ártárgyalások során, de mindenképpen nagyságrendileg jóval magasabbak maradnak a többi, széles körben alkalmazott gyógyszeréhez viszonyítva. Ha a fent elmondottak alapján meggondoljuk, hogy a receptköteles gyógyszerek kereskedelmi forgalmának több mint felét árva gyógyszerek teszik ki, továbbá, hogy ezek csaknem 50%-a

onkológiai szer [23], akkor rádöbbenünk, hogy a tumor ellenes gyógyszerterápiás kiadások fokozatosan felemészítik a gyógyszerkeret jelentős részét. Következésképpen egyre kisebb összeget lehet fordítani a társadalom által biztosítható véges gyógyszerkeretből a sokkal szélesebb kört érintő betegségek kezelésére. Magyarországon is ez a helyzet [28]. Az etikai gondokat még tovább mélyíti, hogy a gyorsított engedélyezési eljárás miatt a kiadások egy részét később klinikailag hatástalannak ítélt gyógyszerekre fordították.

AZ ÁRVA GYÓGYSZEREK ÁRKÉPZÉSI REFORMJÁNAK SZÜKSÉGSZERŰSÉGE

Természetesen a ritka genetikai, illetve tumoros betegségben szenvedők kezelése nem adható fel, a ritka gyógyszerek fejlesztése továbbra is etikai szükségszerűség marad. A kérdés megoldását csak az árva gyógyszerek kivételezett árképzésének újragondolása, és reális alapokra tétele oldhatja meg. A kérdés az, hogy milyen módon lehet ezt a problémát úgy megoldani, hogy a ritka gyógyszerek fejlesztése ne károsodjon. Jelenleg még nem alakult ki a társadalom és a gyógyszeripar között szélesebb körű egyetértés az árva gyógyszerekkel kezelendő populáció, illetve a társadalmilag ráfordítható költségek nagyságára vonatkozóan. Bizonytalan továbbá a köztes végpontokra alapozott korai engedélyezések feltételét adó hatásossági küszöbértékek meghatározása [29]. Számos etikai és gazdasági érv hozható fel a kivételezett státusz fenntartása mellett és ellene egyaránt. Ezekre a kérdésekre megnyugtató választ csak az egyes gyógyszerek hatásmechanizmusának, klinikai jelentőségének, a bizonyítékok erősségének, a kezelés költséghatékonyságának, valamint a kutatásra fordított gyártói és társadalmi költségek nagyságának együttes, komplex elemzése nyújthat. [30]. Az International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine (IFAPP) Etikai Munkacsoportja szerint a feltételeken engedélyezett, többségükben árva gyógyszerek árának reálisabb kialakításához a társadalom jelenlegi jóval aktívabb részvételére lesz szükség, mivel a gyorsított engedély véglegesítéséhez számos további beteg vizsgálati adatai szükségesek. Ezeket részben a cégek által szervezett klinikai vizsgálatok, részben az általános betegellátásban kezelt személyek adatai szolgáltatják. Az utóbbihoz tudományos háttérrel a szokásos betegellátás keretében folytatott ún. Real Life Evidence (RLE) vizsgálatok nyújtanak. A beteg-szervezetek sokat segíthetnek az ilyen vizsgálatok tervezésében és lebonyolításában, a betegek toborzásában, az eset-követési eljárások megszervezésében, és végül a nyert adatok összesítésében és értékelésében. Ezeknek a feladatoknak az ellátása jelentősen csökkentené a ritka gyógyszerek végleges engedélyezésének költségeit, ezért ezt a hozzájárulást számításba kellene venni az árak megállapításakor [31]. Magyarországon például az árva gyógyszerek jelentős hányada egyedi méltányossági finanszírozásban részesül, melyhez kapcsolódó adatszolgáltatás segítheti a végleges engedélyezéshez szükséges való-világ bizonyíték csomag összeállítását.

KÖVETKEZTETÉSEK

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a súlyos és egyben gyakran ritka betegségek kezelése a modern egészségügy fontos, folyamatosan bővülő szegmenyjévé vált. A gyorsított engedélyezési eljárás, továbbá a ritka gyógyszerek támogatásának fenntartása egészségügyileg és etikailag is indokolt. A kialakult rendszer a társadalom és a gyógyszeripar közötti kompromisszum eredménye, a humanizmus, a társadalmi gondoskodás és a profit-maximálás speciális ötvözeté. A rendszer korábban megoldatlan kezelési igényeket elégít ki, de a gyógyszergyártók a gyakran irreálisan magas árakkal az egészségügyi ellátás pénzügyi egyensú-

lyát veszélyeztetik. A gyorsított engedélyezéssel forgalomba hozott, sok esetben ritka gyógyszerek árának reálisabb megállapításához az előnyök és kockázatok megosztásán alapuló új eljárások szükségesek, melyek számba veszik a társadalom által nyújtott szolgáltatásokat is, többek között az új típusú gyógyszerek fejlesztéséhez alapot szolgáltató elméleti kutatásokra fordított pályázati összegeket, továbbá az új gyógyszerek végleges engedélyezéséhez szükséges valós életben tett megfigyelések költségeit. Tudomásul kell vennünk, hogy a mai legfontosabb társadalmi kérdés nem a gyógyszerek gyors fejlesztésének hiánya, hanem az, hogy képes lesz-e a társadalom ezeket a fontos gyógyszereket a betegek számára biztosítani.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Stahl J: A history of Accelerated Approval: Overcoming the FDA's bureaucratic barriers in order to expedite desperately needed drugs to critically ill patients. <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:8852155> (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [2] Gyawali B, Ross JS, Kesselheim AS: Fulfilling the mandate of the US Food and Drug Administration's Accelerated Approval pathway. The need for reforms. *JAMA Intern Med.* 2021; 181: 1275-1276. <http://doi:10.1001/jamainternmed.2021.4604>
- [3] Emanuel EJ: Middle ground for Accelerated Approval - Lessons from Aducanumab. *JAMA.* 2021; 326: 1367-1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14861>
- [4] Sachs RE, Donohue JM, Dusetzina SB: Accelerated Approval - Taking the FDA's concerns seriously. *N Engl J Med.* 2022; 387: 199-201. <http://DOI:10.1056/NEJMp2204487>
- [5] Chabner BA: Early accelerated approval for highly targeted cancer drugs. *New Engl J Med.* 2011; 364: 1087-1089. <https://doi.org/10.1056/nejmp1100548>
- [6] Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. 2014. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [7] Monge AN, Sigelman DW, Temple RJ, Chahal HS: Use of US Food and Drug Administration expedited drug development and review programs by orphan and nonorphan novel drugs approved from 2008 to 2021. 2022; *JAMA Network Open* (11), e2239336–e2239336. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.39336> (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [8] FDA Accelerated Approval Program. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [9] Designating an orphan product: Drugs and Biological Products. <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products#>: (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [10] Chan AYL, Chan VKY, Olsson S et al.: Access and unmet needs of orphan drugs in 194 countries and 6 areas: A global policy review with content analysis. *Value Health* 2020; 23: 1580-1591. [Doi:https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.06.020)
- [11] Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A: The strength of association between surrogate end points and survival in oncology. A systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 1389-98. <http://doi:10.1001/jamainternmed.2015.2829>
- [12] Gyawali B, D'Andrea E, Franklin JM, Kesselheim AS: Response rates and durations of response for biomarker-based cancer drugs in nonrandomized versus randomized trials. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18: 36-43. <http://doi:10.6004/jnccn.2019.7345>
- [13] Brown BL, Mitra-Majumdar M, Darrow JJ et al.: (2022) Fulfillment of postmarket commitments and requirements for new drugs approved by the FDA, 2013-20. *JAMA Intern Med.* 2022; 182: 1223-1226. <http://doi:10.1001/jamainternmed.2022.4226>
- [14] Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L et al.: 25-year experience of US Food and Drug Administration Accelerated Approval of malignant hematology and oncology drugs and biologics. A Review. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 849-856, <http://doi:10.1001/jamaoncol.2017.5618>
- [15] FDA Project Confirm. Promoting the transparency of Accelerated Approval for oncology indications. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-confirm> (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [16] Mehta GU, de Claro RA, Pazdur R: Accelerated approval is not conditional approval: Insights from international expedited approval programs. *JAMA Oncol.* 2022; 8: 335-336. <http://doi:10.1001/jamaoncol.2021.6854>
- [17] EMA Accelerated Assessment. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [18] EMA Conditional Marketing Authorization. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [19] Kashoki M, Hanaizi Z, Yordanova S et al.: A comparison of EMA and FDA decisions for new drug marketing applications 2014–2016: Concordance, discordance, and why. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 107: 195-202. <https://doi.org/10.1002/CPT.1565>

- [20] EMA Additional monitoring. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [21] EMA Annual report. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report/2021/human-medicines.html>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [22] EMA Conditional marketing authorization. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [23] Senior M, Hadjivasiliou A: Evaluate Orphan Drug Report 2022. <https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/Evaluate%20Orphan%20Drug%20Report.pdf>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [24] Mikami K: Orphans in the market: The history of orphan drug policy. *Soc Hist Med.* 2017; 32: 609-630.
- [25] Swann J: The story behind the orphan drug act. <https://www.fda.gov/industry/fdas-rare-disease-day/story-behind-orphan-drug-act>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [26] Editorial. Gene therapy's next installment. *Nat Biotechnol.* 2019; 37: 697. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0194-z>.
- [27] Naddaf M: Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy - but questions remain. *Nature.* 2022; 612: 388-389. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-04327-7>.
- [28] Bidló J. Személyes közlés, 2022.
- [29] Rodriguez-Monguio R, Spargo T, Seoane-Vazquez E: Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1) [http://DOI: 10.1186/s13023-016-0551-7](http://DOI:10.1186/s13023-016-0551-7). (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)
- [30] Zimmermann BM, Eichinger J, Baumgartner MR: A systematic review of moral reasons on orphan drug reimbursement. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16: 292-313. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01925-y>
- [31] Kerpel-Fronius S, Baroutsou V, Becker S et al.: Development and use of gene therapy orphan drugs - Ethical needs for a broader cooperation between the pharmaceutical industry and society. *Front Med.* 2020; 7: 608249. <http://doi:10.3389/fmed.2020.608249>. (Megtekintés dátuma: 2023.01.15)