



Bódis Attila, Szolyák Tamás,
Nemesné dr. Zsámboki Krisztina
**Gondolatok a magyar gyógyszeripar
előtt álló kihívásokról**



A centenáriumi apropóján felkértük hivatásunk négy elismert képviselőjét, hogy vázoljanak fel egy helyzetképet és a jövő fejlődésének lehetséges irányait egy-egy szakterület kapcsolatban. *Dr. Bódis Attila* a gyógyszeripar, *prof. Botz Lajos* a gyógyszerészképzés, *dr. Hankó Zoltán* a közforgalmú gyógyszerészet, *dr. Süle András* pedig a kórházi-klinikai gyógyszerészet kapcsán fogalmazta meg gondolatait. Az elkészült írásokat a szerzők a Gyógyszerészek Világnapján előadásként mutatták be, most pedig teljes terjedelemben közzétesszük ezeket az MGYT honlapján. Bízunk benne, sokakat továbbgondolásra készítetnek ezek az írások – és tulajdonképpen ez is a célja a publikálásnak.

Bódis Attila, Szolyák Tamás, Nemesné dr. Zsámboki Krisztina

Gondolatok a magyar gyógyszeripar előtt álló kihívásokról

A dolgozat szerzői a teljesség igénye nélkül, a maguk szakterületére fókuszálva próbálták meg röviden bemutatni, hogy milyen fejlődésen és változásokon mehet át az európai, így a magyar gyógyszeripar is az előttünk álló években, évtizedekben. Ahhoz, hogy ezeket a kihívásokat megfelelően értelmezzük, legyen itt kezdésként az EMA főigazgatójának, Emer Cooke-nak nemrég egy interjúban megfogalmazott véleménye:

„Milyen kihívásokkal kell szembenéznie az Európai Uniónak, hogy innovatívabbá tegye gyógyszeripari ágazatát?”

„Egyrészt biztosítanunk kell, hogy átláthatóak és hozzáférhetőek legyünk. Különösen a kis- és középvállalkozások (kkv-k) számára. Mert a kkv-k a mi szuperhőseink. Az általunk Európában engedélyezett gyógyszer termékek 20%-át ők fejlesztik. Nekik pedig nincsenek meg az erőforrásaik ahhoz, hogy megbirkózzanak az EU jogszabályok által meghatározott szabályozási folyamatok némelyikének összetettségével. Ezért az egyszerűsítésen kell gondolkodnunk. Gondolkodnunk kell a jelzéseken. Gondolkodnunk kell azon, hogy van-e értelme? Hozzáférhető-e? Megpróbálunk tehát olyan eszközöket bevezetni, amelyek segítenek az utak egyenletesebbé tételében. És azt is biztosítani szeretnénk, hogy az innovátorok a mi segítségünkkel el tudjanak igazodni ezeken az utakon!

A másik kihívás pedig a szakértelem. Ha ugyanis a jövő gyógyszereire gondolunk, a gyógyszerek, a technológiák és az orvostechikai eszközök közötti határok egyre inkább elmosódnak. Ezért gondoskodnunk kell arról, hogy a tudományos és a technológiai ismeretek kombinációjával rendelkezünk, és hogy ne csak úgy gondolkodjunk, mint 30 évvel ezelőtt!”

Emer Cooke EMA főigazgató (05/10/2023)

Mindezek fényében megállapítható, hogy a legnagyobb változásnak, elsőként az ipari gyógyszerész képzés és szakképzés területén kell megtörténnie. A gyógyszeriparnak a jövőben, megfelelően képzett és a regulációs szabályokban is jártas szakemberekre lesz szüksége, akik számára fontos a betegek korszerű, de biztonságos gyógyítása, a folyamatos szakmai és technológiai fejlődés lehetősége, ugyan akkor a cégek által zajló, egyre kiélezettebb versenyhelyzetben is képesek magasszintű, innovatív munkát végezni! Természetesen vannak olyan befolyásoló tényezők, melyeket nem szabad figyelmen kívül hagyni!

1. Az egészségügyi rendszerek folyamatos reformja.

A gyógyszergyártóknak szigorúbb hozzáférési és ár képzési környezettel kell szembenézniük a kulcsfontosságú földrajzi területeken, mivel az egészségügyi rendszerek reformokat hajtanak végre az egészségügyi kiadások visszaszorítása érdekében. Ezek a kezdeményezések együttesen bizonytalansággal és a cégek

bevételi modelljére nehezedő jelentős nyomás kilátásaival szembesülő gyógyszeripart eredményeznek.

2. Demográfiai változások.

A legtöbb fejlett ország erős társadalmi-gazdasági ellenszélben szenved, amelyet a gyorsan öregedő népesség és a csökkenő születési ráta kombinációja okoz. Tény, hogy egyre kevesebb munkaképes korú felnőtt fizeti meg azokat az adókat, amelyekre kormányaiknak szükségük van az egyre növekvő időskorú népesség egészségügyi szolgáltatásainak finanszírozásához.

3. A betegek tapasztalatainak és elvárásainak megváltoztatása.

Bár a gyógyszeriparba vetett bizalom a mélypontokról visszapattant, a legtöbb egészségügyi fogyasztó kedvezőtlen véleménnyel van általában az egészségügyről és különösen a gyógyszeriparról. Általában az egészségügyi fogyasztók nagyjából fele azt mondja, hogy a rendszer nem törődik a hozzájuk hasonló emberekkel. Az orvosok és betegek között az ellátás minőségét illetően is elhúzódó szakadék van. Az orvosok majdnem kétszer akkora valószínűséggel hiszik azt, hogy betegek elégedettek a kapott egészségügyi ellátással, mint ahogy azt a betegek gondolják. De még az orvosok és a betegek közötti kapcsolat megszakadásánál is aggasztóbb az a tény, hogy egyre több beteg dönt úgy, hogy teljesen elkerüli az egészségügyi rendszert. Minden negyedik beteg azért kerüli az ellátást, mert kényelmetlen, vagy azért kerülik el, mert túl drága.

4. Környezetvédelem, ökológiai lábnyom.

A gyógyszeripar, mint a legtöbb iparág, igen sokat tesz annak érdekében, hogy minél kisebb környezetterhelést végezzen a működése során. A kémiai eljárások során törekszik a szerves oldószerek felhasználásának minimalizálására, a kémiai eljárások kizöldítésére, energiafelhasználás tekintetében a természetes energiaforrások kialakításának megteremtésén dolgozik, a veszélyes hulladék keletkezésének minimalizálására törekszik, meghirdette a papírmentesítést, helyette az elektronikus adattárolást helyezi előnybe. A gyógyszeripari innováció tehát korántsem csak a kutatás és a fejlesztés területére koncentrálódik, hanem a gyógyszeripart érintő folyamatok teljes vertikumára.

A K+F számára vannak fókusz terápiás területek:

- onkológia
- immunológia
- elhízás kezelés
- központi idegrendszer rendellenességei (pl.: Alzheimer-kór)
- szív és érrendszeri betegségek kezelése új indikációkkal
- személyre szabott sejt- és génterápiák

Mindezek alapján megállapítható, hogy a partnerség előmozdítása az egészségügyi ökoszisztémában a gyógyszeripar számára elengedhetetlen!

Röviden tekintsük át, hogy a gyógyszerkutatás, ezen belül is elsősorban a gyógyszerfejlesztés, a törzskönyvezés és a minőségbiztosítás terén milyen lehető-

ségek és eszközök állnak rendelkezésre a szakemberek számára az innováció megvalósításához.

GYÓGYSZERKUTATÁS, GYÓGYSZERFEJLESZTÉS ÉS GYÁRTÁS:

Óriási kérdés, a **mesterséges intelligencia (AI)** térnyerése a gyógyszeriparban! Ám ha bárki azt gondolná, hogy a gyógyszeriparban a mesterséges intelligenciával mint a jövő eszközével kell számolni, akkor csak azt gondolja át, hogy a mai életünkben hányféle informatikai eszköz, alkalmazás áll ma is a rendelkezésünkre. A teljes gyógyszeripari vertikumot átölelik ezek a platformok. Számos cég arra szakosodott, hogy az **Ipar 4.0** keretein belül szolgáltatás formájában nyújtja a cégek számára ezeket a fejlesztéseket.

A kémiai és farmakológiai kutatásban léteznek molekula tervező programok, melyek a receptor szerkezetbe próbálnak új molekulákat beágyazni, a vegyületek farmakokinetikai tulajdonságainak számítása alapján optimálják a gyógyszerjelölteket, majd ezen vegyületek oldhatósági és korai állatkísérletes biológiai adatait felhasználva a jelölt molekula emberi szervezetbe való bejutásának mechanizmusát szimulálják és a szervekben való megoszlását, valamint a tartózkodási idejét. A klinikai vizsgálatok pedig tervezhetők, ellenőrizhetők és a kiértékelésük is sokkal pontosabban és gyorsabban történik, amire a gyógyszer engedélyezettető hatóságoknak teljes rálátásuk van.

Hasonló módon lehet kész gyógyszerformákat tervezni és azok stabilitását előrejelezni különböző hőmérséklet és páratartalom mellett, így lejáratí időt becsülni. A termékek gyártása esetén pedig a közeli jövőben már csak elektronikus gyártási dokumentációk lesznek, csak úgy, mint az anyag bemérések és azonosítások, az elektronikus munkafüzetek, valamint a szabályozási dokumentumok is. A kereskedelmi termékek esetén a szerializáció révén minden egyes kiszerelt egyedi gyógyszer egység útja nyomkövethető a betegnek való expedálásig. A termelő berendezések esetén minden gyártási adat a teljes gyártási folyamat során archiválódik, amit utólag többféle célból is lehet elemezni, így a folyamatok teljesítmény paramétereit és a termék minőségi paramétereit is. Nagy mennyiségű és nagy sebességgel előálló adathalmaz (**Big Data**) áll rendelkezésre a folyamatainkról.

Mindezek az adatok nagyban hozzájárulnak a gyógyszeripar hatékonyságának, költségeinek, idő és erőforrás igényeknek a tervezéséhez és nyomkövetéséhez, egyre inkább megteremtve annak lehetőségét, hogy a fix méretű batch jellegű gyártási kultúráról, a rugalmas gyártási eljárásra térjünk át, a **flyamatos gyártási eljárások** révén. Ezzel csökkentve a technológiai hulladékot és az energia költségeket valamint az állásidőket, növelve viszont a termelékenységet. A gyártási folyamatokba szabályzási és beavatkozási lehetőségeket építenek be, így ezek révén egyszerűsödhetnek a gyártás validálások és csökkenhet a tisztítási folyamatok időigénye, melyek révén összességében gyorsabb piaci reakcióra lesz lehetőség.

Fejlődik a precíziós orvoslás is, mely abból a koncepcióból ered, hogy a kezelést az egyes betegek egyedi biológiai jellemzőihez igazítják. Az orvostudomány és az adatelemzés fejlődése rávilágít az emberi test gyógyszerválasz-mechanizmusaira. Ezen folyamatok megértés olyan innovatív gyártási technikákkal párosulhat, melyeket más iparágak régóta alkalmaznak és most eljött az ideje, hogy

a gyógyszeriparban is gyakorlattá váljanak. Ilyen technológiai megoldások a polimer extrúziók, vagy az elektrosztatikus szálképzés, a 3D nyomtatás vagy mikrofluidika, vagy éppen a nanotechnológia. Mindezek egyre inkább lehetővé teszik a jövőben a **személyre szabott orvoslás** gyakorlatát, mely az egyéni életkorhoz vagy a beteg fiziológiai profiljához igazított gyógyszerkészítmények kidolgozásához vezetnek. Nagy kérdés azonban ezeknél az eljárásoknál a termelékenység, a kis sarzsméret okozta magas önköltség, valamint ezen gyógyszerkészítmények vizsgálatához tartozó hitelesített analitikai technikák rendelkezésre állása és azok költségei. Pillanatnyilag a gyógyszeriparnak ezekre a kérdésekre nem igen van válasza, de elképzelhető, hogy pontosan ezekre a kihívásokra fognak (kkv-k) megjelenni egy egy technológiai szakterületen.

Hatalmas lehetőség rejlik a **kiterjesztett valóság** (XR) eszközeinek gyógyszeriparban való meghonosításában is. Ez a technika, páratlan módon alakítja át a vizualizációt, mely adatgazdag és értelmes interakciót tesz lehetővé valós időben, földrajzi elhelyezkedéstől függően a kutatók között. Lehetőség van kis és nagy molekulák tervezésére 3D struktúrában, íz érzékelésre mesterséges nyelv formájában elektronikus szenzork révén, vagy éppen a gépi látásra, amely az emberi szemnél sokkal pontosabban, gyorsabban értékeli a **valós idejű adatok** keletkezését és keres azok között összefüggéseket.

Nagy kérdés a gyógyszeripar a jövőben milyen formában tud résztvenni a **gyógyító terápiák** megvalósításában. Ez a terápiás mód azt a filozófiát követi, hogy genetikai beavatkozásként, különböző, kismolekulás anyago(ka)t, vagy vektorként genetikailag módosított vírusokat visznek be a sejtekbe, a hibás génnek ellensúlyozása vagy hasznos fehérlek előállítása céljából. Ezzel átalakítják a krónikus betegségben szenvedő betegek hibás génműködését, előmozdítva a gyógyító kezeléssel a teljes gyógyulás lehetőségét.

Fontos elem a gyógyszeripar megújulásában a **biotechnológia**, mely olyan terápiás területeket nyit meg, melyeket korábban gyógyíhatatlannak nyilvánítottak. A biotechnológia sem mentes a kihívásoktól. A biotechnológiai iparnak összetett szabályozási környezetben, etikai megfontolásokban, valamint az áttörést jelentő technológiákhoz való fenntartható és méltányos hozzáférés szükségében kell eligazodnia. A mesterséges intelligencia etikus alkalmazása az egészségügyben, valamint az új technológiai eljárások felelősségteljes alkalmazása mind kiegyensúlyozott megközelítést igényelnek. A következő időszak fordulópontot jelenthet a biotechnológiai iparban. Az innováció, az együttműködés és a szabályozási felügyelet megfelelő keverékével az iparág jó helyzetbe kerülhet, hogy kihasználja a feltörekvő trendeket, és átalakítsa az egészségügyi és terápiás beavatkozások lehetőségeit. A biotechnológia jövője nemcsak a technológiai fejlődésről szól, hanem arról is, hogy ezeket a technológiákat hogyan integráljuk felelősségteljesen és etikusan egészségügyi rendszereinkbe egy egészségesebb és fenntarthatóbb világ megteremtése érdekében.

Mindezeket összegezve, megállapítható, hogy a COVID-19 világjárvány arra készítette az európai és így a magyar gyógyszeripar K+F és logisztikai csapatait, hogy újraértékeljék működésük különböző aspektusait, beleértve a gyártási és ellátási láncot is. A válság rávilágított arra, hogy új, úttörő utakat kell keresni a lehetséges technológiák proktív azonosításában és az üzleti stratégiába való integrálásban a versenyelőny megszerzése vagy megtartása érdekében!

A TÖRZSKÖNYVEZÉS JÖVŐKÉPE A GYÓGYSZERIPARBAN:

A törzskönyvezés egy intenzíven fejlődő szakmai terület, amely a gyógyszeripar egyik alappillérvé vált. A gyógyszer fejlesztés legszűkösebb erőforrása az idő, a fejlesztési folyamatok és célok egészen korai összehangolása a hatósági követelményekkel, valamint a a törzskönyvezésre fordított időtartam kiemelten fontos az iparág eredményessége szempontjából. Ez a megközelítés, a hatósági elvárások és szemlélet változása, a technológia által biztosított tudás és lehetőségek és a betegfókusz erősödés befolyásolják leginkább a szakmai terület fejlődését.

A törzskönyvezés, mint diszciplína, egy adminisztratív, dokumentum gyártó, technikai tevékenység jelenik meg a területet kevésbé ismerők előtt. A hatóság nagyon leegyszerűsítve fogyasztóvédelmi feladatot lát el, pontosítva a megbízhatóság teljeskörű érvényesítését látja el a gyógyszerek fejlesztése, gyártása, forgalmazása terén. A teljeskörűség a gyógyszerminőségtől indul, mely minden gyógyszerbiztonság alapja, ehhez kapcsolódik a klinikai vizsgálatok során megszerzett ismeretek minőgbiztosítása, értékelése, majd folyamatos követése a gyógyszerforgalmazás során. Az a megközelítés, melyet a hatóság egyértelműen „regulatory science” elnevezéssel fed le és a megbízhatóság teljeskörűségét fogalmazza meg, mint összefüggő tudásrendszer, egyre erősebben jelenik meg az iparágon belül is. Iparági szempontból a megbízhatóság „end to end” folyamata, azaz fejlesztéstől a farmakovigilanciáig, azaz a beteg konkrét gyógyszeresedési tapasztalatainak összegzéséig tartó folyamat egyik kulcs eleme a törzskönyvezés.

A jövőbe tekintve a törzskönyvezés jövőképét a gyógyszeriparban az új terápiás lehetőségek, a technológia fejlődése mentén megjelenő hatékonyságnövelési lehetőségek, a hatósági elvárások változása, a törzskönyvezéshez felhasználható adatok összetétele és ezek értékelhetősége és egy erősen betegcentrikus hatósági szemlélet alakítja. Míg egyes aspektusok, a teljes diszciplína alapmegközelítése, feladata és ennek végső eleme a előny/kockázat elemzése változatlanok marad, a hatóságok elvárásai, a mesterséges intelligencia (AI) szerepe és ehhez kapcsolódóan az adat minőség fontossága valamint a törzskönyvezési munkakörök jellege, jelentősen változik a jövőben.

1. Állandó alapelvek: Előny/kockázat elemzése

A törzskönyvezés alapvető aspektusa, amely biztosan nem változik, a „benefit/risk/ azaz előny/kockázat elemzés központi szerepe a döntéshozatali folyamatokban. A szabályozó hatóságok, mint például az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) elsődleges célja annak biztosítása, hogy egy gyógyszer előnyei meghaladják a kockázatait a célpopuláció számára. Ez az értékelés kulcsfontosságú az új gyógyszerek jóváhagyásához és a már engedélyezett termékek folyamatos ellenőrzéséhez.

Az új terápiás megoldások, különösen azok, amelyek összetett technológiákon például génszerkesztésen alapulnak és személyre szabott terápiás lehetőségek tesznek lehetővé, kihívást jelentenek a haszon/kockázat elemzés szempontjából is. A fejlett terápiás készítmények használata, a betegszám, ami kis túlzással adott beteget jelent, a terápia használatához szükséges tudás, technológiai, gyó-

gyítási környezet egyaránt kihívást jelent a szabályozási környezet számára, hogy egyszerre tegye lehetővé a felhasználást biztosítva, hogy a betegbiztonság továbbra is azonos magas szinten maradjon. A változatlan alapelv mellett is szükséges, hogy a haszon/ kockázat értékelésének módszertanát észszerűen az új terápiás lehetőségek biztonságos felhasználásához igazítsuk. Szükségszerű, hogy a hatóság teljeskörű biztonságossági értékelése összetettebb modelleket és keretrendszereket foglaljon magába a kockázatok és előnyök értékelésére, különösen azoknál a kezeléseknél, amelyek nem illeszkednek a hagyományos paradigmákhoz. A betegbiztonságra és a terápiás hatékonyságra való összpontosítás továbbra is a szabályozási döntéshozatal alappillére marad.

2. Adat minőség a lehetséges hatékonysági előre lépések egyik alappillére

Az adatok minősége mindig is kiemelten fontos volt a törzskönyvezésben, de jelentősége tovább nő, ahogy a gyógyszeripar egyre inkább adatvezéreltté válik. A kiváló minőségű adatok elengedhetetlenek a gyógyszerminőség gyors, egységes és összehasonlítható értékeléséhez. A gyógyszergyártás hatékony működésének alapfeltétele a hosszútávú reprodukálhatóság. A hatóságok éppen ezért kiindulva a hatóanyag milyenségéből a fenntartható minőséget a lehetséges eltérések, azok hatása, és kritikussága alapján értékeli (FMECA) a kritikus minőségi attribútumok mentén. A kialakított kontrollok, a gyártás technológiájának egyensúlya egyrészt rendkívüli szakmai ismereteket kíván, másrészt nagyon pontosan rögzített adatokat, melyek minősége egységesen biztosított, folyamatosan reprodukálható.

Az adatminőség szempontjából a klinikai vizsgálati eredmények értékelése, azan adatok egységes formátumú elérhetősége jelentős kihívás az óriási adatmennyiség, és aza adatok részletezettsége kapcsán. Mindennek kiemelt jelentősége a felhasználásból származó, a farmakovigilanci rendszerben gyűjtött adatokkal, vagy más forrásokból származó valós felhasználásra támaszkodó adatokkal való pontos összevetés lehetősége szempontjából fontos. Minden gyógyszer előny/kockázati profilja folyamatosan fejlődik, változik a felhasználás során szerzett ismeretek alapján, mely adatok minősége kritikusan fontos az értékelési folyamat során, akár az ipar saját maga végzi ezt akár a hatóság.

A jövőben a gyógyszerfejlesztés és a piac bevezetés után gyűjtött adatok mennyisége tovább fog növekedni, amit a genomika, a valós felhasználás során gyűjtött bizonyítékok (RWE) és a digitális egészségügyi technológiák fejlődése hajt.

A szabályozó hatóságok nagyobb hangsúlyt fognak helyezni az adatok integritására, átláthatóságára és reprodukálhatóságára. Ennek eredményeként a gyógyszeripari vállalatoknak többet kell majd befektetniük robusztus adatkezelési rendszerekbe, valós idejű adatelemzésekbe, valamint annak biztosításába, hogy a különböző forrásokból származó adatok megfeleljenek a szigorú minőségi követelményeknek. A hatóságok várhatóan új iránymutatásokat és keretrendszereket fognak kidolgozni az egyre bonyolultabb adatokkal kapcsolatos kihívások kezelésére, biztosítva, hogy a különböző törzskönyvezési folyamatok kérelmeiben használt adatok megbízhatóak és értékelésre, döntésre alkalmasak legyenek.

3. A hatósági elvárások várható változásai

A szabályozó hatóságok várhatóan módosítják elvárásaikat a gyógyszeripari környezet váltoásaival összhangban. Az új technológiák megjelenésével, például a génterápiák, sejnterápiák és digitális terápiák terén, a szabályozóknak hozzá kell igazítaniuk keretrendszereiket az új terméktípusok befogadásához. Ezek a terápiák gyakran új értékelési módszereket igényelnek, a hagyományos klinikai vizsgálati felépítések nem feltétlenül alkalmasak a megfelelő adatok összegyűjtésére, a klinikai hatékonyság és biztonságosság értékelésére kisebb beteg populációk esetén összehasonlító adatokként valós betegadatok felhasználása az optimális megoldás.

A hatóságok egyre inkább elvárják majd a vállalatoktól, hogy a gyógyszerfejlesztés során betegközpontú megközelítéseket alkalmazzanak. Ez magában foglalhatja a betegek által jelentett eredmények (PRO-k) alkalmazását, a betegek érdekvédelmi csoportjaival való fokozott együttműködést, valamint a valós világban gyűjtött bizonyítékok beépítését a szabályozási kérelmekbe. Erős trend a hatóság saját értékelési folyamata során a betegek szempontjainak értékelése, a betegszervezetekkel való konzultáció. Ennek formája a szakmai hozzáértés korlátjai között értelmezve korlátozott, ugyanakkor a betegség kapcsán megjelentett betegszükségletek jó támpontot tudnak a terápiás eredményesség és kockázat értékelése során.

Emellett várhatóan még nagyobb hangsúlyt kapnak az adaptív szabályozási utak, például a gyorsított jóváhagyási folyamatok és a gördülő beadványok, amelyek lehetővé teszik az innovatív terápiák gyorsabb hozzáférhetőségét a biztonsági előírások megsértése nélkül. Ezek az eljárások már ma is a szabályozási eljárások vitatott területei közé tartoznak, különösen a feltételes forgalomba hozatali engedélyek, melyek ritka betegségek esetében megadott adatgyűjtési feltételek között engedélyezik a gyógyszerek alkalmazását olyan betegségek eseténben, ahol a terápiás szükséglet nagy.

A gyógyszeripari termékek növekvő összetettsége és az innováció gyors üteme szorosabb együttműködést tesz szükségessé a hatóságok, az ipar és más érintettek között. A hatóságok gyakoribb és átláthatóbb kommunikációs csatornákat hoznak létre a vállalatokkal, elősegítve egy olyan együttműködési környezet kialakítását, amely ösztönzi az innovációt, miközben fenntartja a szigorú biztonsági és hatékonysági szabványokat.

4. A mesterséges intelligencia (AI) szerepe és használata

A mesterséges intelligencia (AI) forradalmasítani fogja a törzskönyvezést a gyógyszeriparban. Az AI gyorsíthatja a hatóság értékelési folyamatát különösen, ha az iparág és a hatóság közötti adatáramlás rendszere folyamatossá válik. Az adat minőség szerepe éppen ennek a technológiai lehetőségnek a kiaknázásában válik alapvető feltétellé.

Az iparág több területen is fel tudja használni az AI nyújtotta lehetőségeket. Jelenleg a legkézenfekvőbb és egyszerű előrelépést biztosító elérhetőség a törzskönyvezéshez szükséges dokumentációk fordítása. Bár a törzskönyvezés nyelve alapvetően az angol, gyakorlatilag a legtöbb hatóság előnyben részesíti az adott ország nyelvén készített dokumentációt. Ezekben az anyagokban az adat teljesen

azonos marad, az interpretáció kerül fordításra, ami jelentős költség és időmegtakarítást eredményez.

Kiemelkedő figyelem irányul a Structured Content Authoring megoldások irányába, ami a törzskönyvezési dokumentáció elkészítésének más szintje. A koncepció alapján a hosszú leíró részeket moduláris, azaz kis, jó elkülönülő és újrahasznosítható részekre bontja. Ezek az elemek könnyen frissíthetők, használhatók különböző törzskönyvezési folyamatokban. Az adat a dokumentációban automatikusan a keletkezés helyéről a megadott kis részegységbe kerül. Az alapadat változása esetén a frissítés is automatikusan megtörténhet. Ezáltal az adatpontoság jelentősen növekszik, a dokumentumok egységessége növekszik. Az egyes kis modulok metaadatokkal jelölhetők, melyek ábrázolják a dokumentumokon belüli kapcsolódási pontokat, a különböző dokumentum típusokat, ahol az adott elemre szükség van. Ezzel a teljes dokumentációs konzisztencia növelhető, a dokumentáció frissítése egyszerre sok ország dokumentációs készletében frissül.

Tekintettel arra, hogy a hatóságok és az iparág egy pilot program keretében már dolgozik egy olyan felület kialakításán, ami a nagyon összetett törzskönyvi beadványok valós idejű frissítését egyben hatóság általi értékelését lehetővé teszi, a jövő törzskönyvezése lépésről lépésre haladhat a terméket leíró adatok és ehhez kapcsolódó rövid interpretáció valós idejű értékelése felé, melyben első lépésként vélhetően a minőségi kritikus attribútumok változásával kapcsolatos törzskönyvezési folyamatok játszik a főszerepet.

A hatóságok kezdik felfedezni az AI használatának lehetőségeit saját működésük javítására. Az AI például automatizálhatja a szabályozási beadványok átvizsgálását, kockázat alapján rangsorolhatja az ellenőrzéseket, és figyelemmel kísérheti a piacon lévő gyógyszerek biztonságosságát. Az AI bevezetése azonban etikai, jogi és technikai kihívások alapos megfontolását igényli, például az algoritmikus átláthatóság, az adatvédelem és a potenciális elfogultság kérdéseit.

Ahogy az AI egyre inkább integrálódik a törzskönyvezés folyamataiba, a területtel foglalkozó szakemberek szerepe is változni fog. Ezeknek a szakembereknek új készségeket kell elsajátítaniuk az AI-eszközökkel való hatékony munkavégzéshez és az AI által generált dokumentáció ellenőrzéséhez. A hatóságoknak emellett új iránymutatásokat és szabványokat kell kidolgozniuk az AI alkalmazására a gyógyszeriparban, biztosítva, hogy az AI-alapú döntések megbízhatóak, átláthatóak és összhangban legyenek a szabályozási célokkal.

Különösen fontos szerepet játszanak ebben a folyamatban az olyan kulcsfontosságú projektek, mint az FDA által vezetett KASA (Knowledge-aided Assessment & Structured Application) és az EMA által kezdeményezett IDMP (Identification of Medicinal Products). A KASA célja, hogy strukturált adatokat biztosítson a hatóságok számára, amelyek lehetővé teszik az értékelési folyamatok automatizálását. Ez a projekt támogatja a gyorsabb, pontosabb és adatvezérelt döntéshozatalt, amely illeszkedik a modern gyógyszeripar növekvő komplexitásához.

Az IDMP szabványok az EMA részéről hasonló célokat szolgálnak, mivel ezek meghatározzák a gyógyszerkészítmények azonosítására és leírására szolgáló adatstruktúrákat. Az IDMP segítségével a hatóságok egységes adatstruktúrákat hozhatnak létre, amelyek nemcsak az értékelési folyamatok automatizálását segítik elő, hanem a különböző rendszerek közötti inter-operabilitást is javítják. E projektek révén a szabályozó hatóságok nagyobb mértékben tudják

kihasználni az AI előnyeit, gyorsítva ezzel a gyógyszerészek engedélyezési folyamatait.

5. A törzskönyvezési munkakörök lehetséges változásai

A jövőben a gyógyszeriparban a törzskönyvezéssel foglalkozó munkakörök változásait a szakmai alapelvek megtartása és a feltörekvő technológiák konvergenciája alakítja majd. A szakembereknek alkalmazkodniuk kell majd új szerepekhez, amelyek mélyebb adat-tudományi, AI és digitális egészségügyi ismereteket igényelnek. Az összetett adatokra és az AI által generált értelmezésekre, tartalmi megfogalmazásra való növekvő támaszkodás szükségessé teszi, hogy a törzskönyvezők multidiszciplináris készségekkel rendelkezzenek, ötvözve a törzskönyvezésen belüli szakmai területi ismereteket a technikai szakértelemmel. Várhatóan a CMC, azaz a gyógyszer minőségével foglalkozó szakemberek tevékenysége fog erőteljesen átalakulni legelőször. Sokkal nagyobb hangsúlyt kap ebben a tevékenységben a fejlesztésekben való részvétel, a hatósági elvárások, a kritikus adatok meghatározása, azok biztosítása és az elkészített moduláris dokumentáció szupervíziója. A termék ismeret, az adott gyógyszer technológiájának értése, ismerete a fejlesztési, gyártási folyamatok egységes széleskörű ismerete kritikus lesz a munkakör magas színvonalú ellátásához.

A törzskönyvezési szerepkörök dinamikusabbá és sokrétűbbé válhatnak, mivel a szakemberek feladatai közé tartozhat a valós világban gyűjtött bizonyítékok kezelése, az AI-alapú döntéshozatali folyamatok felügyelete és a betegperspektívák beépítése a terméket leíró adatok és interpretáció körébe. Az automatizáció növekedésével a jelenleg tagolt törzskönyvezési munkakörök átjárhatósága jelentősen növekedni fog, a teljes folyamat szakmai átlátása, értése a jelenleginél is nagyobb hangsúlyt kap.

Az automatizálás és az AI csökkentheti egyes rutinszerű szabályozási feladatokat, mint például az adatbevitel és a dokumentumok áttekintésének szükségességét. Azonban a stratégiai gondolkodás, a problémamegoldás és a multidiszciplináris együttműködés iránti igény valószínűleg növekedni fog, ami a szerepkörök újra definiálásához, nem pedig a munkalehetőségek csökkenéséhez vezethet.

Összefoglalóan elmondható, hogy a következő évtizedekben a törzskönyvezés szakmai területének is jelentős megújulására számíthatunk. Ennek alapjait az adatminőség biztosításával, a technológiai lehetőségekre való felkészüléssel és az iparágban dolgozó kollégák tudásának felkészítésével tudjuk megteremteni. Az iparági gyakorlat fejlődését, alakulását fontos közről nyomon követni, hogy minden vállalat megfelelően ki tudja alakítani saját fejlődési útvonalát.

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSI JÖVŐKÉP:

A minőségbiztosítás helyett helyesebb ma már a gyógyszeriparban teljes minőségirányítási rendszerben gondolkodnunk (TQM), mely magában foglalja a minőség-ellenőrzés, minőségbiztosítás és a minőségügyi megfelelés minden aspektusát beleértve a folyamatainkat, a módszereinket és eszközeinket. A folyamatosan változó környezetben ez a terület is számos kihívással találja szemben magát. Az egyik ilyen kihívás a minőségügyi kultúra, mely áthatja az összes minőségi folyamatot.

Az erős minőségügyi kultúra esetén az adott gyógyszeripari vállalat minden tagja, nem csak a minőségügyi szervezet tagjai, felelősnek érzik magukat a minőségért. Ekkor lehetünk csak biztosak abban, hogy a minőségügyi szabályok akkor is be vannak tartva, amikor nincsen folyamatos ellenőrzés.

A minőségügyi kultúra megteremtésében, fejlesztésében, fenntartásában központi felelőssége van a vezetésnek. A vezetésnek példát kell mutatnia szabálykövetésben, következetességben, a minőség iránti elkötelezettségben. Olyan rendszereket kell biztosítani, olyan folyamatokat kidolgozni és magatartást mutatni, melynek célja a lehető legjobb minőség elérése. A minőség költséggel jár, ezt megérteni és támogatni szükséges.

Ebből következik a következő kihívás, vagyis meg kell találni azt az egyensúlyt, amikor a gyógyszerkészítmény minősége megfelelő, de az üzleti érdekek is teljesülnek. A gyógyszeripari minőségirányítástól elvárt, hogy olyan szabályokat hozzon, olyan rendszereket üzemeltessen, melyek egyszerre gyorsak és hatékonyak és a szabályoknak megfelelőek. Nem elegendő, ha a három kritériumból csak kettő valósul meg, az erős gyógyszeripari versenyben jól helyt állni csak mindhárom elvárás együttes megvalósításával lehetséges sikeresen.

Már a gyógyszerfejlesztések korai szakaszában jelen kell lennie a minőségbiztosításnak, hogy a későbbi elvárt a minőséget „fejlesszük bele” az új készítménybe, vagyis a fejlesztési folyamatok már a különböző gyógyszerfejlesztési stádiumokban feleljenek meg a helyes gyógyszergyártási elveknek, hogy a leendő gyógyszerkészítmény az egyre szigorodó minőségügyi kritériumoknak eleget tudjon tenni. Minél hamarabb megjelennek a minőségbiztosítás elemei a fejlesztésben, annál könnyebb lesz majd a későbbiekben törzskönyvezni, gyártani, vizsgálni a jó minőségű terméket.

A gyógyszerfejlesztésben való szerepvállalás és a gyógyszergyártásban való kötelező jelenlét a minőségirányítástól megköveteli, hogy egyre hatékonyabban alkalmazza az innovatív megoldásokat a minőség-ellenőrzés és minőségbiztosítás területén.

Azonban a minőségirányításterületén az innovációk követése kihívásokat tartogat. A törzskönyvezett eljárással, szabályok szerint gyártott és vizsgált készítmények esetén nem olyan egyszerű az újdonságok, a változások bevezetése, mert ez a folyamat csak szabályozott módon történhet. Azonban vannak olyan esetek, amikor éveket kell arra várni, hogy egy-egy ország gyógyszerhatósága elfogadja az új, modern, gyors, biztonságos és olcsóbb gyártási technológiát, vizsgálati módszert.

A gyógyszergyártás szabályai is lassan változnak.

Az Annex1 a „Steril gyógyszerek gyártása” című dokumentum fejlődése is jó példa arra, hogy a nemzetközi szabályok megalkotása és életbe léptetése a gyógyszeriparban nem egyszerű folyamat. Az Annex1 szabályrendszert először 1971-ben tették közzé, mint kötelezően követendő helyes gyógyszergyártási szabályrendszert a steril készítmények gyártásában. A rákövetkező években több alkalommal aktualizálták, például a tisztaterekre, a médiaszimulációra és a biológiai stressz monitorozására vonatkozó iránymutatásokkal 2005-ben és 2007-ben, valamint az injekciós készítmények zárási rendszereire vonatkozó iránymutatásokat 2010-ben.

2017-ben, 46 évvel az első teljes kiadás megjelenése után, végül közzétették az Annex1 teljes felülvizsgálat első tervezetét, amelynek célja egy strukturáltabb iránymutatás volt, amely olyan korszerű elveket foglal magában, mint a minőségkockázat-kezelés, valamint az új technológiák és innovatív folyamatok figyelembevétele, a termelés és a speciális technológiák minőségbiztosítási megközelítése, vagy az aszeptikus folyamatszimuláció (APS) követelményei.

Ezt követően további 5 év kellett ahhoz, hogy számos nyilvános konzultáció, és 6000-nél is több észrevétel után megszülethessen az új szabályrendszer. A végleges verziójú Eudralex Volume IV Annex1 2022 augusztus 25-én hivatalosan is megjelent, majd egy évvel később életbe is lépett.

A jövőben ennél sokkal gyorsabban kell, hogy a gyógyszeripari gyártás, vizsgálat nemzetközi szabályrendszere reagáljon a változásokra, nem lehetséges, hogy a minőségügyi szabályzók 50 évente követik le a változásokat. Az előbbiekkal ellentétben az utóbbi évek legnagyobb, leggyorsabb változásait a nitrozamin szabályozásban láthatjuk.

A 2022.03.24-ével életbe lépő EMA/409815/2020 Rev. 8-as guideline előírta a hatóanyagok szerkezeti struktúrájának vizsgálatát. Az addigi felülvizsgálatok csak a gyártás során felhasznált anyagokra fókuszáltak, a módosult szabályozás szerint pedig figyelembe kell venni a szerkezetből, stabilitásból és tárolásból eredő potenciális kockázatokat is.

A szerkezeti karakteri felülvizsgálati kötelezettség miatt több N-nitrózo-API eredetű szennyező kerülhet azonosításra. Emiatt a hatóanyagok alaposabb kivizsgálása szükséges, így a hatóanyag és készítmény portfólió generális revíziója szükségessé vált. A hatóanyagok szerkezeti felülvizsgálati eredményei alapján előfordulhatnak készítmény szintű extra megerősítő vizsgálati igények. Az EMA a Rev. 16. szabályozásában bevezette ennek a nehézségnek a kiküszöbölésére a Karcinogenitási hatáserősség-jellemzési megközelítést (Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)). Ez a megközelítés a nitrozaminok strukturális szerkezeti kategorizálásáról szól. 5 új osztályra bontották fel a nitrozamin szennyezőket prediktált hatáserősség számítás alapján.

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2023-ban is több alkalommal felülvizsgálta és módosította a nitrozamin szennyezőkre vonatkozó „Kérdések és válaszok” című dokumentumot is és elvárja az ezen témakörbe tartozó kockázatok kezelését, irányítását. Ezért a gyógyszeripari szereplőknek kiemelten kell foglalkozniuk ezzel a témával, több szervezeti egység együttműködésével, folyamatosan kell követniük és elkészíteniük a kockázatértékeléseket az újabb és újabb hatósági elvárások alapján. Az új, szinte folyamatosan változó szabályozások komoly terhet rónak a gyógyszeripari szereplőkre.

Nemcsak a lehetséges nitrozamin szennyezések esetén, de más minőségügyi kérdések esetén is elvárt a hatóságok által a probléma kockázat alapú megközelítése, mely így már központi szerepet játszik a minőségirányítási folyamatokban.

Az International Council for Harmonisation (ICH) felülvizsgálta az ICH Q9 minőségügyi kockázatkezelési irányelveit, és 2023-ban újabb verziójú szabályzást adott ki, amit az európai helyes gyógyszergyártási gyakorlat az Eudralex Volume IV is a szabályai közé emelt. A kockázatkezelés felülvizsgálata során négy fő területre fókuszáltak: szubjektivitás, ellátási és termékélérhetőségi kockázatok, minőségügyi kockázat management formalitásai és kockázatalapú

döntéshozatal. Mind a négy területre iránymutatást dolgoztak ki, amelyek beke-
rültek a guide különböző fejezeteibe és mellékleteibe.

A gyógyszeripari szereplők egyre komplexebb megoldásokkal és készítmé-
nyekkel, újfajta technológiákkal jelennek meg a gyógyszeriparban, melyek mi-
nőségének biztosítása állandó kihívást állít mind a magyar mind a nemzetközi
gyógyszercégek elé.

Jelenthet piaci előnyt, ha egy gyógyszeripari szereplő minél többféle technoló-
giát használ. Minél több terápiás területen van jelen a készítményeivel, annál
jobban tud a környezeti változásokra reagálni, azonban ez a komplexitás sok
esetben erősen befolyásolja a hatékonyságot. Így az innovatív megoldásokra a
minőségügyi folyamatokban is nagy szükség van.

Ugyanez vonatkozik az egyéni terápiákban használatos kis mennyiségben
gyártott, sok esetben nagyon rövid eltartási idővel rendelkező gyógyszerkészít-
mények minőségügyi megfelelését biztosító folyamatokra, melyek szintén ko-
moly kihívást jelentenek a minőségirányítás számára.

Az orvostudomány fejlődésével egyre több olyan készítmény kerül kifejlesztés-
re, melyek eltérnek a korábbi klasszikus tablettákról, krémektől, injekcióktól. Ezek
az új, kombinációs készítmények sokszor olyan adagoló rendszereket, akár szoft-
veres megoldásokat alkalmaznak, melyeket a klasszikus gyógyszerminőség-ellen-
őrzési eszközökkel már meg sem tudunk vizsgálni. Egyre több az úgynevezett or-
vostechnikai eszköz, melyek fejlesztésének, alkalmazásának és vizsgálatának sza-
bályrendszere eltér a klasszikus gyógyszerkészítményekétől, mely szabályrend-
szert be kell építenünk a minőségügyi rendszerünkbe és meg is kell felelnünk
ezeknek az elvárásoknak.

A gyógyszergyártás és a vizsgálatok során egyre több és több adatot is gyűj-
tenek az alkalmazott rendszereink, mely adatok és rendszerek minőségbiztosítás
általi kezelése szintén komoly kihívás.

A minőségügyi szabályoknak megfelelően a fejlesztés, a raktározás, a gyártás,
valamint az ellenőrzés során keletkezett adatokat szigorú kritériumok alapján kell
kezeleni. Az adatintegritási elvek (ALCOA+) betartása és betartatása komoly minő-
ségügyi kihívás. A keletkező adatoknak hozzáférhetőnek kell lenniük a kelet-
kezésükhöz, olvashatónak és maradandónak, hozzáférhetőnek a jelenben és a jö-
vőben. Továbbá rögzítésüket valós időben kell megtenni, nem lehetnek másolatok,
átírások, tehát az eredetiség biztosítása alapvető kritérium. Mindezeket túl pon-
tosnak, teljeskörűnek, csoportosíthatónak és trendelhetőnek kell lenniük adata-
inknak, melyekből következtetéseket tudunk levonni és melyek alapján döntések
hozhatók. Így nemcsak a gyógyszerfejlesztés vagy gyógyszer-törzskönyvezés terü-
lete kívánja meg az adatközpontú megközelítést, hanem a minőségirányítás is.

Az adatainkat kezelő digitális rendszereknek a kvalifikálását, validálását is
biztosítanunk szükséges a rendszerünk teljes életciklusuk alatt.

Mindezen változások következményeképpen a minőségellenőrzésnek és mi-
nőségbiztosításnak is érdeke, hogy a jövő minőségellenőrjei-és minőségbiztosí-
tói, a szorosan vett szakmájukon túl jártassak legyenek az informatika világá-
ban, ismerjék azokat a műszaki megoldásokat melyek a kombinációs készítmé-
nyeinket, a gyártó berendezéseket és az analitikai mérőműszereket jellemzik,
valamint biztos angol nyelvtudással rendelkezzenek, hiszen a gyógyszeripar,
a gyógyszeripari szabályzók nyelve az angol.

A megfelelően képzett és gyakorlott munkaerő képzésében való részvétel a gyógyszeripari cégek túlélését biztosítja. Fontos, hogy az egyetemi és a diplomaszerezéssel túli képzések támogatása a gyakorlati oktatások biztosítása szintén részét képezze a teljes minőségmenedzsmentnek. A már meglévő munkaerő folyamatos oktatása, a felnőttoktatásra használt technikák az oktatási rendszerek nem lehetnek függetlenek a minőségirányítástól. El kell érni, hogy a minőségügyi folyamatokat leíró eljárásaink, utasításaink a kevesebbet olvasó és a rohanó képi világhoz szokott munkavállalóknak is megfelelő ismereteket tudjanak nyújtani, ezért is fontos az oktatás a minőségirányításban belül.

A mesterséges intelligencia adta lehetőségeket a minőségirányítás területén is meg kell ismerni és ki kell használni, fejleszteni szükséges.

Mint az látszik, a minőségirányítás is hasonló kihívásokkal küzd, mint a gyógyszeripar egyéb szereplői. Minden folyamatával és szabályzóival mindig a beteg érdekeit szem előtt tartva kell biztosítani a jelenben és a jövőben is, hogy jó minőségű készítmények, hatékony folyamatok által és gyorsan kerüljenek akár a betegekhez, akár azokhoz, akik az egészségük fenntartása érdekében a készítményeinket választják.

ÖSSZEFOGLALÁS

A gyógyszeripar, mint minden más iparág jövőképét számos nemzetközi elemzőcég megpróbálja vizionálni, de ez a kép egyáltalán nem éles és jól fókuszált. Körvonalai elmosódottak és bizonytalanok. Amiben biztosak lehetünk, az azt sugallja, hogy meg maradnak azok a kihívások, amik ezt az iparágat ma is napi szinten próbára teszik. Versenyfutás az idővel, költségek minimalizálása, árbevétel növelése érdekében folyamatos megújulás. Ebben segítségünkre lesz az ipar 4.0, a mesterséges intelligencia és még számos új informatikai eszköz, ami folyamatosan és dinamikusan fejlődik. A természettudományok és a biológia fejlődésével új terápiás és diagnosztikai területek nyílnak meg, amikhez új terápiás megoldások, műszaki eljárások kerülnek kidolgozásra. Sokkal átláthatóbbak, felügyelhetőbbek lesznek a hatóságok számára a működési folyamatok. Az igazi kihívás a megfelelő szakmai felkészültséggel rendelkező szakemberek kitanítása, megszerzése és megtartása, tudásuk folyamatos fejlesztése lesz. Olyan mértékben felgyorsult az információ áramlás és olyan mennyiségű információ áll rendelkezésre az irodalomban, hogy ezeknek az áttekintése, szűrése, elemzése egyre több erőforrást igényel.

És hogy milyen lesz valójában a gyógyszeripar jövője, arra álljon itt egy híres magyar tudós, Gábor Dénes gondolata: *„A jövőt azt föl kell találni, azt nem lehet megjósolni.”*