

# **A kockázatmenedzsment néhány gyógyszeripari aspektusa**

**korreferátum prof. Dr. Veress Gábor előadásához**

Budapest, 2016. október 19.

Répási János C. Sc.  
c. egyetemi docens

# A jogszabályi háttér

- A gyógyszergyártás és forgalmazás jogilag szabályozott terület
- Sok mindent nem szabad tenni, de amit szabad, azt kötelező...?!
- Az alap EU direktíva : 2001/83 on the Community code relating to medicinal products for human use: „products...may present risks which must be balanced against the desired therapeutic effect”. Risk=178 db előfordulás
- Commission directive 2003/94/EC on GMP (Good Manufacturing Practice)
  - GMP Part I - Basic Requirements for Medicinal Products
  - GMP Part II - a hatóanyagokra
  - GMP Part III - GMP related documents, közöttük:
    - ICH Q9 Quality Risk Management (ICH = International Council on Harmonization): a beteg biztonságára figyelve!
      - A szokásos eszközök (pl. FMEA), az RPN számítása= $V \times S \times D$  (a detektálhatóság különleges szerepe a gyógyszerek esetében!)
    - ICH Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System: a kockázatelemzés épüljön be a vállalati minőségi rendszerbe
  - [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)
- Magyar jogszabályok
  - 2005. évi XCV. Törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról
  - Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről 44/2005. (X. 19.) EüM rendelet
  - Hatósági ellenőrzések

# Mit vesz észre a felhasználó?

- Vélt vagy valós mellékhatás
  - Szédültem tőle
  - Pirogén hatás, hidegrázás, anafilaxiás sokk volt megfigyelhető
- Hatástalanság érzet
  - Nem újult meg a hajam ettől a...
  - Továbbra is tetvesek a gyerekeim, pedig...
  - Nem szűnt meg a migrénes fájdalmam, holott...
- Alkalmazási probléma
  - Nem tudom letekerni a csavaros kupakot a szemcseppes üvegről
  - Nem ürül le teljesen az infúziós zsák
- Mechanikai szennyeződés
  - Drótszál (szitaszövet darab) van a tablettába préselve
  - Lebegő fekete részecskék vannak az injekcióban
- Hiányzó egységek
  - Öt doboz hiányzik a gyűjtőből
  - Két bliszter hiányzik a faltkartonból
  - Egy szem hiányzik a bliszterből

# Mit vesz észre a felhasználó?

- Sérült egységek
  - Szivárog az infúziós zsák
  - Egérrágta a tabletták széle
- Elszíneződés
  - Sárgább az injekció a szokásosnál
  - Fekete pöttyök vannak a tableta felületén
- Kiválások
  - Kristálykiválás van az infúziós üveg alján
- Csomagolási probléma
  - Hiányzik a betegtájékoztató
  - Hiányzik a lejáratidő

# Mit nem vesz észre a felhasználó?

- Az előírtnál alacsonyabb, vagy magasabb hatóanyag-tartalom
- Keresztszennyeződés
- Mikrobiológiai szennyeződés
  - Hacsak nem penészes a termék
- Nagy mennyiségű és/vagy ismeretlen (esetleg toxikus) bomlástermék
- Gyógyszercsere
  - Más termék, más hatáserősség
  - Hacsak nem nyilvánvaló vizuálisan is – más méret, más szín, más felirat
- Hamisítás
- ...

# Hamisított Viagra

Counterfeit  
Tablets



Genuine  
Viagra  
Tablets

Pointed  
Border


Thicker  
Font



Counterfeit Label

Genuine Label

# A fő problémák v. kockázatok

- A felhasználó a kis kockázatokat jelentő problémákat felismeri, a nagyokat viszont leggyakrabban nem!
  - A vállalati minőségi rendszer folyamatos fejlesztése, a hatékonyságának monitorozása (KPI-k), állandó önellenőrzése, hatósági ellenőrzése csökkenti ezt a kockázatot
  - Egy speciális termék-kibocsátási/-visszautasítási folyamat – a felszabadítás és ennek letéteményese a qualified person/meghatalmazott személy   
további kockázatcsökkentés
- A változékonyság (a beépülő anyagok minősége, a folyamatparaméterek konkrét értékei, az emberek viselkedése stb.)
  - bár sokszor igaz, hogy a változatosság gyönyörködtet (varietas delectat), ebben az esetben nincs erről szó – súlyos következmények, selejt tételek
  - a változékonyságot csökkenteni kell, illetve alkalmazkodni kell hozzá – új megközelítési stratégiák: quality by design, a design space stb.
- Az összetevők (ható és segédanyagok) bonyolult, nehezen megjósolható kölcsönhatásai, és ezek érzékenysége a különböző hatásokra

# Kockázatmenedzsment a gyógyszer teljes életciklusa mentén

- Új/eredeti/originális készítmények: Rigorózus fejlesztési kontroll
  - Preklinikai, állatkísérletes vizsgálatok: farmakológia, toxikológia, toxikokinetika – egyik kimenet a NOEL
    - Időigény: 2-5 év
  - Klinika - több lépésben (Fázis I-II- III.)
- Direktíva szerinti elvárás a kockázatokkal kapcsolatban: „documents which must accompany an application for marketing authorization for a medicinal product demonstrate that potential risks are outweighed by the therapeutic efficacy of the product.”
- Generikus készítmények – bioekvivalencia vizsgálatok (ne legyen több kockázat, mint az originális készítmény esetében)
- Törzskönyvezés/forgalombahozatali engedély megadása
  - Összes időigény:10-15 év , ~1Mrd USD
- Kereskedelmi gyártás - További kockázatértékelés/kezelés stb.
  - Fázis IV. vizsgálatok - nagyszámú, sokszínű betegpopuláción, hosszú távon nyert adatok monitorozása.....
  - Farmakovigilancia



# Néhány példa (4-5-9 stb. M) – amennyi belefér az időbe

- Material: ható- és segédanyagok: eredet, részletes specifikáció, a gyártó auditálása, historikus adatok, stabilitási tulajdonságok, fejlesztési tapasztalatok, szennyezési profil, tárolási, szállítási körülmények, csomagolóanyagok, záróelemek, TSE/BSE, GMO, mikrobiológiai tisztaság, peszticidmaradék, oldószermaradék, katalizátormaradékok, egyéb kockázatot jelentő elemek, genotoxikus anyagok, reaktánsok maradékai, melléktermékek, degradációs termékek, a késztermék jellege → eredmény a kontroll stratégia (CPP – critical process parameters, CQA – critical quality attributes)
- Man: mint biológiai lény (különös tekintettel az aszeptikus gyártásra) és mint homo sapiens (értelmes? ember) – higiénés követelmények, viselkedési normák tisztatérben, beöltözés, oktatás, oktatás, oktatás, gyakorlás, gyakorlás – minősítés
- Machine: zárt rendszerek – izolátorok (a termék és az operátor védelme – high potent drugs (igen alacsony NOEL))



# Néhány példa (4-5-9 stb. M) – amennyi belefér az időbe

- Methods: aszeptikus vs. terminális sterilizálás: az utóbbi, ahol csak lehet! – ha jó (validált) a sterilizációs ciklus, akkor nincs esély a mikrobiológiai szennyezők túlélésére
- Measurement: vírusbiztonság növelése  
NAT/PCR technikák bevezetésével  
sokkal nagyobb érzékenység  
HCV, HIV, HAV stb. vírusok kimutatására
- Milieu/mother environment: tiszta terek – zsilipezés, megfelelő anyag és személyforgalom, HEPA szűrők, jól tisztítható felületek, kvalifikált HVAC rendszer, nyomáskaszkad stb.
- Miscellaneous – lehet folytatni...a fentiek kombinált alkalmazása a gyógyszerkészítés és a keresztszennyeződések megelőzésére



**Jó lenne elkerülni a súlyos  
megrázkódtatásokat...**

