

Generikus gyógyszerkészítmények eltérő javallatainak gyakorlati következményei, avagy utazás az indikációk körül

Dr. Ilku Livia, Egészségügyi Minisztérium

Dr. Vizi János, Pharmaproject-Pszichopraxis Kft.

Dr. Kerpel-Fronius Sándor, Semmelweis Egyetem

A hatásos és biztonságos gyógyszer használat előmozdítása végett a generikus készítmények indikációs körének azonosnak kellene lennie az originátoréval, ez alól csak a szabadalmilag védett indikációk lennének kivonhatók. Sajnos a referencia és a generikus készítmények javallatai gyakran eltérőek. A szerzők meggyőződése szerint jelentős problémát okoz, hogy a nem kellően alátámasztott és az elavult indikációkat az alkalmazási előírások kötelező megújításai során nem törlik. Az Európai Gazdasági Térségben számos eljárást dolgoztak ki a javallatok harmonizációjának előmozdítására, de ezek különösen a generikus gyógyszerek esetében gyakran nem vezettek sikerre. Megfelelő jogszabályi háttérrel kell biztosítani hazánkban ahhoz, hogy az indikációk nemzetközi harmonizációját gyorsan érvényesítsék a hazai alkalmazási előírásokban, illetve nemzetközi harmonizáció hiányában a javallatok egységesítését a hatóságok eredményesen mozdíthassák elő.

For supporting the effective and safe application of medicines the accepted indications of generic products should be identical with the originator's with the only exception of indications under patent protection. Unfortunately, the indications of the reference and generic products are often different. The biggest problem is that the not properly proved and/or out of date indications are not deleted from the summary of the product characteristics in the course of the obligatory renewal process. In the European Economic Area several procedures have been developed for furthering the harmonization of the indications, but especially in the case of generic drugs these approaches were frequently not successful. Appropriate legal framework has to be provided in our country for the rapid introduction of the modifications decided at the international harmonization process, or in the absence of international harmonization it should support the national competent authority to promote successfully the local harmonization of the indications.

BEVEZETÉS

A gyógyszer kiadások csökkentésének egyik legelterjedtebb, és tudományosan megalapozott módszere az azonos hatóanyagot tartalmazó új készítmények, az ún. generikus gyógyszerek alkalmazása a betegellátásban. Az Európai

Gazdasági Térség (a továbbiakban: EGT; tagjai jelenleg az Európai Unió tagállamai, valamint Izland, Norvégia és Liechtenstein) területén csak az egységes szabályoknak megfelelően kiadott forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszereket lehet felhasználni [1]. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv (a továbbiakban: Irányelv) [2] alapján készült, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet [3] (a továbbiakban: forg. rendelet) 2. §-ának 20. pontja adja meg a generikus gyógyszer jogi fogalmát. E szerint generikus gyógyszer a referencia-gyógyszerrel (azaz valamely, az EGT tagállama vagy az Európai Bizottság által már forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerrel) a hatóanyagok tekintetében azonos minőségi és mennyiségi összetételű, illetve azonos gyógyszerformájú gyógyszer, amelynek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. Generikus gyógyszer forgalomba hozatali engedélyezésénél, a szabadalmi és az adatki-zárólagossági védelem lejártá után, a generikus gyártó hivatkozhat az eredeti, referencia gyógyszer preklinikai farmakológiai, toxikológiai, valamint klinikai vizsgálati eredményeire, azokat nem kell megismételnie. Ez azt jelenti, hogy ezek elvégzésének mellőzésével takaríthat meg jelentős mennyiségű időt és pénzt a generikus szert forgalomba hozó. A forg. rendelet 7. §-ának (7) bekezdése azt is kimondja, hogy a preklinikai és a klinikai vizsgálatok tekintetében adott felmentés nem érvényes abban az esetben, ha a gyógyszer nem tekinthető generikus gyógyszernek, mivel bioegyenértékűsége a biohasznosulási vizsgálatok útján nem igazolható, illetve a referencia-gyógyszerhez képest megváltoztatták a hatóanyag(ka)t, a terápiás javallatokat, a hatásereőséget, a gyógyszerformát, vagy az alkalmazási módot.

Klinikai farmakológiai szempontból azonos hatóanyag, azonos plazmaszintjéhez azonos klinikai tulajdonságok rendelhetők, ez a megfontolás képezi az alapját a generikus készítmények rövidített forgalomba hozatali engedélyezésének. Mindezek alapján elvárható, hogy a generikus gyógyszer javallatai azonosak legyenek a referencia készítmény javallataival. Azt gondoljuk, a gyakorlati életben a gyógyszerészek, az orvosok és a betegek egyaránt ebből a logikus következtetésből indulnak ki. A jogszabály sem zárja ki ezt a következtetést, hiszen a forg. rendelet 7. § (7) bekezdése szerint, ha a gyógyszer nem generikus gyógyszer, vagy például megváltoztatják a terápiás javallatokat a referencia-gyógyszerhez képest, akkor be kell nyújtani a változtatást

alátámasztó dokumentációt, azaz nem a szokványos generikus regisztrációs eljárást kell alkalmazni. Mindezek alapján nagyon szorosan értelmezve egy gyógyszer jogilag csak akkor tekinthető generikumnak, ha a hatóanyag azonosságán kívül az alkalmazási mód és az indikáció egyaránt azonos, azaz a generikus gyógyszerfogalom elvileg nem csak hatóanyag-azonosságot jelöl, hanem javallat azonosságot is jelent. A forg. rendelet 17. §-ának (3) bekezdése szerint viszont, ha az eredeti gyógyszer egyes javallatait vagy adagolási formáit hatályos szabadalom védi, azt a generikus gyógyszer alkalmazási előírása nem tartalmazhatja.

Az alábbiakban részletesen ismertetett példák az azt kívánjuk bemutatni, hogy a hazai alkalmazási előírásokban a javallat azonosság korántsem érvényesül maradéktalanul, noha jogilag aránylag ritkán fordul elő egyes javallatok önálló szabadalmi védelme. A cikk írása során többnyire pszichiátriai készítményeket használtunk példaként. A bemutatott problémák nem specifikusak a pszichiátriai gyógyszerekre, noha kétségtelen, hogy a mentális zavarok diagnosztikai rendszerezése az orvostudomány egyik kiemelkedően nehéz problémaköre. Az indikációs heterogenitás más országokban és más terápiás területeken is fennáll, az egyes nemzetek közötti eltérések jelentős gondot jelentenek az EGT-n belüli harmonizáció során is [4, 5].

ELTÉRÉSEK AZ AZONOS HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ EREDETI ÉS GENERIKUS KÉSZÍTMÉNYEK INDIKÁCIÓS TERÜLETEIBEN

Megvizsgáltunk néhány, viszonylag sok orvosságot felölelő csoportot abból a szempontból, hogy vajon milyen viszonyban vannak a generikus gyógyszerek indikációi az originátor javallataival. Az N05AX08 ATC kódú risperidon-csoport – az OGYI honlapján a helyettesíthetőségi listában 2009. március 1-én szereplő, 1 mg-os hatáserősségű tabletták – javallatainak egybevetését az 1. táblázat tartalmazza. A táblázatból kiolvasható, hogy az egyetlen Prosperán kívül a többi generikus szer indikációi nem egyeznek meg pontosan az eredeti készítmény alkalmazási előírásában szereplő indikációkkal, azokhoz képest a különbségek egész tárházát szolgáltatják. Így például egyes indikációk hiányoznak, más esetekben életkori megszorítások, haszon/kockázat mérlegelés *expressis verbis* kimondása, vagy a betegség súlyosságával kapcsolatos alkalmazási javaslatok eltérőek. Ez azért érdekes, mert a bevezetésben megfogalmazottak szerint megfelelő biohasznosulási vizsgálatok esetén a hatóanyag, a gyógyszerforma és az alkalmazási mód egyezése esetén elméletileg a teljes indikáció-azonosság lehetséges, azaz a másolat az originátor valamennyi javallatát „lemásolhatja”. A táblázatból azonban azt láthatjuk, hogy van például olyan generikum is, amelynek az előírása az eredeti készítmény hat javallatából csupán egyetlen egy indikációt tartalmaz.

Megfordítva, míg az eredeti készítmény előírása szerint demens betegek viselkedészavarának kezelése csak az előny/kockázat fokozott figyelembevétel mellett lehetsé-

ges – ezt a megszorítást több generikum előírásából elhagyták. Ez a szó szoros értelmében új indikációt ugyan nem jelent, mégis arra utal, hogy ezek a generikumok – némi egyszerűsítéssel – „többet tudnak” az originátornál. Elvileg elképzelhető, hogy a megszorítás elhagyását megfelelő adatokkal alátámasztották, vagy azzal, hogy oly mértékű előnyök vannak, amelyek mellett a kockázatok eltörpülnek, vagy megfordítva, olyan fokban csökkentették a kockázatot, hogy azokat már nem kell figyelembe venni alkalmazásuk során. Magunknak ilyen adatokat nem sikerült fellelnünk a szakirodalomban. A forgalomba hozatali engedély jogszabálytól kapott tájékoztatás szerint 2006. óta szerepel a Risperdal alkalmazási előírásában a szóban forgó szűkítés (Risperdal alkalmazási előírás 4.4. pont). Ez olyan metaanalízis alapján került a szövegbe, amelynek eredménye szerint az atípusos antipszichotikumok – tehát nem csupán a risperidon – alkalmazásának a 65 év feletti demens betegek körében bizonyos kockázatai vannak. A generikumok többségének gyártói – véleményünk szerint hibát elkövetve – nem korrigálták készítményeik alkalmazási előírásait.

Az 1. táblázatban az adott készítmény gyári neve mellett szereplő csillagok az OGYI által közzétett „Helyettesíthetőségi lista” [17] jelölései, amely szerint „a helyettesíthetőség a listában szereplő készítmények esetében csak az alkalmazási előíratokban szereplő azonos indikációban érvényesíthető. Az originátor terápiás javallataitól összességében eltérő indikációkkal jóváhagyott generikumokat csillaggal (*) jelöltük.” Egyetlen olyan generikumot, a Prosperát találtuk, melynek indikációi az originátorral teljesen azonosak. Csillaggal jelöltek a Risperidon Specifar, a Risperidone Arrow és a Ziperid. Az utóbbi három generikum javallatait összevetve a „nem csillagos” generikumokkal, nem igazán érthető, hogy milyen megfontolással választotta ki az OGYI a három „csillagos” készítményt. Álláspontunk szerint célszerű lenne természetesen kissé konkrétan definiálni, mit is kell érteni „összességében eltérő” alatt.

Mint már utaltunk rá, megfelelő biohasznosulási vizsgálatok esetén, ha a hatóanyag, a gyógyszerforma és az alkalmazási mód egyezik, a generikus az originátor valamennyi javallatát szerepeltetheti az alkalmazási előírásában. De csak azokat. Furcsa módon azonban az N06AB04 ATC-csoportot, a citalopram hatóanyagú szereket vizsgálva azt találtuk, hogy van olyan generikum, nevezetesen a Serotor, amelynek alkalmazási előírása az eredeti készítményénél, a Seropramnál több indikációt tartalmaz. Az originátor előírásában az egyik javallat a pánikbetegség, agorafóbiával vagy anélkül (epizódikus rohamokban jelentkező szorongás). Ehhez képest azonban a Serotor a pánikrohamon túl az agorafóbia mellett általában „fóbiák” esetében is indikálja a gyógyszer (félelem és pánikzavarok, fóbiák, pánikrohamok agorafóbiával kísérve vagy anélkül.). A „fóbiák” – vagyis a BNO F40 szerinti fóbiás szorongás rendellenességek körébe tartozik az agorafóbián (BNO F400) kívül a szociális fóbia (BNO F401), a számos különféle fóbiát magába foglaló meghatározott, körülírt fóbia (phobia simplex) csoport (BNO F402), az egyéb fóbiás szorongás zavar (BNO F408), végül

a nem meghatározott fóbiás szorongás zavar (BNO F409) is. Ez szakmailag is és a BNO besorolást tekintve is egyértelműen indikációbővítésnek minősül. Persze, feltételezhetjük, hogy az indikációbővítéshez rendelkezésre álltak a megfelelő klinikai vizsgálatok. Ilyeneket azonban nem lelünk a szakirodalomban. Érdemes továbbá felfigyelni arra, hogy a Serotor alkalmazási előírásában a „félelemzavarok” is szerepelnek. Ilyet a BNO-ban egyet találtunk, ez pedig a munkavesztéstől való félelem (BNO Z562).

Ha összehasonlítjuk a paroxetin (ATC: N06AB05) csoportba tartozó orvosságok alkalmazási előírásait, akkor hasonló indikációs eltérésekre bukkanhatunk. Az eredeti készítmény, a Seroxat egyik javallata a „major depressziós epizódok” (BNO F32-F33). Ugyanakkor több generikum, így az Apodepi, Rexetin, illetve a Parhun javallata egyszerűen „depresszív megbetegedések, illetve kórképek”. Az originátor javallata tehát többek között nem tartalmazza a disztímiát (BNO F341), nem is beszélve a schizophrénia utáni (?) depresszióról (BNO F204). Ezek a zavarok szigorúan véve is beleérthetők a „depresszív megbetegedések” lazán megfogalmazott és sem a BNO-ban, sem a DSM-ben nem szereplő kategóriájába. Továbbmenve, a BNO-ban számos egyéb „depresszív megbetegedést” is találhatunk a gyermekkori depressziós magatartászavartól (BNO F920) egészen schizoaffektív zavar depressziós típusáig (BNO F251). A fenti példák azért is érdekesekek, mert mind a Seropram, mind pedig a Seroxat originátor készítmények. A forgalomba hozatali engedély jogosultjaitól kapott információk alapján ők nem tudnak arról, hogy zajlottak és megfelelő eredménnyel zárultak volna az indikáció kiterjesztését alátámasztó klinikai vizsgálatok, ilyeneket mi sem találtunk a szakirodalomban. Vajon hogyan lehetséges akkor, hogy egyes generikumok több indikációval rendelkeznek az originátoroknál? (A csoport betegtájékoztatóinak elemzésétől itt eltekintünk, csak annyit jegyzünk meg, hogy azok nagyjában-egészében, de nem pontosan, követik az alkalmazási előírások javallatait.)

Megnyugvással jegyezzük meg, hogy mind a risperidon, mind a paroxetin hatóanyagú készítményekkel kapcsolatosan Bizottsági Határozat született az alkalmazási előírások harmonizációjáról. A Bizottsági Határozatot elvileg kötelező lenne implementálnia minden forgalmazónak. Az OGYI tett is lépéseket, hogy az ilyen kötelezően implementálandó szövegeket/szövegrészeket „behajtsa”, de a jelenleg működő gyakorlat az, hogy csupán a Bizottsági Határozat után forgalomba hozatalra engedélyezett, vagy módosításra benyújtott, illetve felújított készítmények alkalmazási előírásait kell korrigálni a határozat szerint. A szerzők véleménye hasonló az OGYI álláspontjához, vagyis hogy szükséges volna a jogszabály olyan irányú módosítása, mely jóval szűkebb határidőn belül lehetővé tenné a harmonizáció által előírt módosítások kötelező megjelenítését az alkalmazási előírásban.

Véleményünk szerint a fenti anomáliák több okra vezethetők vissza. Egyrészt az indikációk nem BNO szerint szerepelnek az alkalmazási előírásokban és gyakran a klinikai

vizsgálatokban sem, hanem mint láttuk, hol egy másik rendszerbeli elnevezést, hol – véletlenül vagy szándékosan? – körvonalazatlan, pontosan nem meghatározott kifejezéseket, klinikai diagnózisokat, szinte „költői” megfogalmazásokat használnak a javallatokkal kapcsolatban. Másrészt a többszörös fordítások és visszafordítások okán is előfordulhatnak a fenti anomáliák – hangsúlyozzuk, nemcsak az itt példaként szerepeltetett gyógyszereknél. Összegezve, a fenti kérdések a gyakorlatban úgy merülnek fel, hogy a felírt gyógyszernek vajon van-e olyan indikációja, amilyen diagnózis a betegnek és ezek megegyeznek-e a recepten indikációként feltüntetett BNO kóddal. Álláspontunk szerint, ha több figyelem és kontroll kísérné a fentiekben részletezett anomáliákat, akkor a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai is feltehetően jobban törekednének készítményeik alkalmazási előírásainak, azok javallatainak átvizsgálására, szükség esetén az indikációk bővítésére. Meg kívánjuk kérni, hogy a problémát nem oldja meg az off-label gyógyszerfelírás szabályozása sem. Ugyanis az alkalmazási előírástól eltérő, így például indikáción túli gyógyszerrendelés 2008. július 1-je óta az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény (a továbbiakban: GyT) 25. §-ának (6) – (12) bekezdése szerint engedélyköteles tevékenység [6].

A gyógyszercegek nyilvánvalóan nem kötelezhetők klinikai vizsgálat végzésére és indikációbővítésre. A kivételt a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló 2006. december 12-ei 1901/2006/EK európai parlamenti és a tanácsi rendelet (4). (a továbbiakban: gyermekgyógyászati rendelet) teremti meg [7].

Mint tudjuk, a jelenleg forgalomban lévő gyógyszerek nagy része az alkalmazási előírásuk szerint nem adható gyermekeknek. Ezt a problémát kívánja orvosolni a gyermekgyógyászati rendelet, amelyet a gyermekgyógyászatban használt valamennyi gyógyszerre alkalmazni kell. Lényege, hogy főszabályként minden, a piacra bevezetni kívánt új szer esetén a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem, illetve már forgalomban lévő gyógyszereknél új javallat, új gyógyszerforma vagy új alkalmazási mód iránti kérelem benyújtásakor be kell mutatni a gyermekpopuláción elvégzett vizsgálatok eredményeit, illetve azok terveit.

E kötelezettségek mellett a gyermekgyógyászati rendelet különböző ösztönzőkkel segíti a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok elterjesztését. Így például a kiegészítő oltalmi tanúsítvány időtartamának hat hónappal történő meghosszabbításával és azzal, hogy a ritka betegségek gyógyszereinek tíz éves piaci kizárólagossági időszakát tizenkét évre növeli. A főszabály szerinti kötelezettség alól mentesség kérhető az Európai Gyógyszerügynökségtől, ha például bizonyítható, hogy a meghatározott gyógyszerkészítmény vagy a gyógyszerkészítmények csoportja várhatóan hatástalan lesz, vagy nem lesz biztonságos a gyermekpopuláció egy részében vagy annak egészében, továbbá

abban az evidens esetben is, ha a betegség vagy állapot, amelyre a meghatározott gyógyszerkészítményt vagy gyógyszercsoportot szánták, csak a felnőtt lakosság körében fordul elő. A mentességen kívül halasztás is kérhető a gyermekek tekintetében a klinikai vizsgálatok elvégzésére, így különösen, ha a gyermekpopuláció körében végzendő vizsgálatok megkezdése előtt célszerű felnőtteken a vizsgálatokat elvégezni, vagy ha a gyermekpopuláció körében végzendő vizsgálatok lefolytatása hosszabb ideig tart, mint a felnőtteken végzendő vizsgálatoké. A már hatályban lévő és hazánkban is kötelező gyermekgyógyászati rendelet remélhetőleg tehát a kötelező klinikai vizsgálatok bevezetésével és az indikáció bővítési kötelezettséggel precedenst teremt, ugyanakkor a jövőben megoldást jelenthet a gyermekeknek biztonsággal és evidenciákkal alátámasztva adható gyógyszerek körének bővítésére.

MEGBESZÉLÉS

A fent említett indikációs problémakör korántsem ismeretlen a gyógyszerügyi hatóságok és az egészségbiztosítók számára. Sokkal kevésbé tájékozottak e kérdésben az orvosok és gyógyszerészek, és gyakorlatilag ismeretlen a probléma a betegek számára. Mégis keveset beszélünk a jelenségről. Cikkünk célja e kérdés tematizálása, szélesebb körű megvitatása, mindez segíthet a problémák részleges orvoslásában. A probléma jelentős részben a gyógyszerengedélyezés nemzetközi harmonizációja előtti korból eredeztethető, az eltérések felszámolása még sok év munkáját igényli. Korábban az egyes európai nemzetek egymástól függetlenül regisztrálták a gyógyszereket, a nemzeti orvosi kultúrát jóval kevésbé befolyásolták a globalizált orvosi kutatás nemzetközi eredményei. Természetesen az indikációk megválasztása, az egyes gyógyszerek hatásosságának és biztonságosságának megítélése egyaránt követték a nemzeti orvosi gondolkodásmódot. Ezen kívül a más országokban nyert klinikai és tudományos tapasztalatokat jóval kisebb mértékben alkalmazták a nemzeti törzskönyvezés során, mint manapság. Mindezek a faktorok jelentős eltérésekhez vezettek a múltban, hatásaik jól felismerhetők egészen a múlt század utolsó évtizedéig törzskönyvezett készítményeken. Például a fentebb említett Seropram hazai indikációján túl néhány uniós tagállamban a kényszerbetegség is szerepel a javallatok között.

Az EGT azonban jelentős erőfeszítéseket tesz az eltérések felszámolására különösen az új típusú gyógyszerek, valamint egyes kiemelt súlyosságú indikációk kezelésére alkalmazott készítmények esetében. Az erőfeszítések eredményeként egyre növekszik az ún. centrális forgalomba hozatali engedélyezésre kötelezett terápiás csoportok száma, melyek a centralizált eljárásnak megfelelően teljesen azonos alkalmazási előírással kerülnek forgalomba valamennyi EGT-államban [8]. További harmonizáció volt a célja az ún. kölcsönös elismerés (mutual recognition) és a decentralizált eljárások bevezetésének [9]. Sajnos a gyakorlatban ezek az eljárások esetenként éppen a diszharmónia elmélyüléséhez

járultak hozzá a generikus készítmények esetében, amennyiben a referencia készítmény indikációi eltérőek voltak az érintett tagállamokban. Mindkét esetben egy tagállam hatósága referencia hatóságként működik és elkészíti a kérelemmel kapcsolatos jelentést. Olyan készítmény esetén, amely a beadás időpontjában még egyetlen tagállamban sem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, az ügyfél több tagállamban egyidejűleg nyújthatja be a kérelmet és a decentralizált folyamat végén azonos időben, azonos tartalommal bíró engedélyt kap (Irányelv 28. cikk 5. pont, 29. cikk 18. és 23. pontok). Olyan készítmény esetén pedig, amely a beadás időpontjában már legalább egy tagországban rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, kölcsönös elismerési eljárás keretében a tagállamok a referencia állam által kiadott forgalomba hozatali engedélyt ismerik el, ami viszont az eljárás egyeztetései során módosulhat a referencia országban. Amennyiben egyes nemzeti hatóságok a lakosságot potenciálisan veszélyeztető kérdésekben eltérő véleményre jutnának, akkor a problémát az EMEA Koordinációs Csoportja igyekszik megoldani, ennek sikertelensége esetén a kérdés végleges döntés céljából az EMEA elé kerül. Ma már a generikus készítmények forgalomba hozatali engedélyezése jelentős részben kölcsönös elismerésen alapszik. A koordináció előmozdítását segíti továbbá, hogy az egyes nemzeti hatóságoknak le kell állítania egy készítmény értékelését, ha kiderül, hogy az elbírálás már más tagállamban folyamatban van. Végezetül az EMEA egyes kiemelkedően fontos, már forgalomba hozatalra engedélyezett készítmények esetében harmonizációs eljárás bevezetését rendelheti el az EGT-n belül. A harmonizáció számos problémára terjedhet ki. Ezek közül kiemelendők a terápiás javallatok és a kontraindikációk, az adagolási módok, az interakciók leírása, a terhesség, szoptatás és egyéb speciális elővigyázatosságot követelő körülményekre vonatkozó előírások egységesítése. A fent leírt egységesítési törekvéseket kell kiegészítenie a nemzeti hatóságoknak a gyógyszerek időszakos megújítása során. A GyT 5. §-ának (7) bekezdése szerint a kiadott forgalomba hozatali engedély öt évig érvényes. Az engedély – kérelemre, az előny/kockázat arány újraértékelése alapján – megújítható. A megújítást követően a gyógyszer forgalomba hozatali engedélye korlátlan ideig érvényes, kivéve, ha a hatóság úgy dönt, hogy a mellékhatás bejelentések során beérkezett adatok alapján legfeljebb csak öt évre újítja meg. Ez az eljárás nemcsak a minőséggel kapcsolatos kérdésekre terjed ki, hanem az orvostudomány fejlődésének megfelelően – többek közt – a javallatok körére is. Az új indikációk elfogadása összehasonlító vizsgálatokban nyert adatok alapján történik. Számos indikáció azonban elavul a terápia fejlődése következtében. A javallatokat korábban a mainál jóval alacsonyabb szintű bizonyítékok alapján fogadták el, azaz a korábbi következtetések esetleg már nem mindig állják meg a helyüket. Ezeket a már nem kellően alátámasztott indikációkat el kell távolítani az alkalmazási előírásokból, mert jelenlétük elavult gyógyszerek felírására ösztönöz, különösen akkor, ha a hatásosabb, új típusú gyógyszer jelentősen drágább. Az elavult javallatok nemcsak a betegek gyógyulási esélyét ront-

ják, de végső soron az egészségügyi ellátás költséghatékonyságát is jelentősen csökkentik, tehát kiiktatásuk gazdasági érdek is. A hatóság tehát kijelöli azokat az indikációkat, melyeket kérdésesnek vél, és a forgalomba hozó feladata annak bizonyítása, hogy az indikáció további fenntartása indokolt.

A megújítás során szükséges továbbá az alkalmazási előírás szövegét is áttekinteni és az orvosi gyakorlat változásaival harmonizálni. Nem szabad elfeledkeznünk arról, hogy a betegségek nevezéktana, besorolása is változik, sőt a világon eltérő osztályozási rendszereket alkalmaznak, ezért nozológiai egységesítésre és modernizálásra is szükség van az alkalmazási előírások megújítása során. Mindezek a problémák jelentős tudományos és gyakorlati ismereteket igényelnek, ezért a hatósági szakemberek mellett a gyakorló orvosok szakmai bevonása alapvetően szükséges az előírások és a gyakorlat harmonizálása érdekében. Rendkívül fontos, hogy a generikus gyógyszerek befogadása során a hatóságok lehetőség szerint követeljék meg az egyazon referencia és ennek alapján engedélyezett generikus gyógyszerek javallatainak egységesítését, amennyiben az egyes javallatokat szabadalom nem védi. A védett indikációk bevonására természetesen csak a védelem lejárta után kerülhet sor. Szükséges továbbá a korlátozások egységesítése is. Nem véletlen, hogy a risperidon esetében idős, demens betegek-nél csak az előny/kockázat fokozott figyelembevételével ajánlja az originális szer alkalmazási előírása a szer használatát, hiszen sok tapasztalat gyűlt össze az atípusos antipszichotikumok káros, sok esetben nagyon súlyos mellékhatásairól ilyen betegekben [10]. Mindezek alapján nem érthető, hogy miért nincs hazánkban arra jogszabályi lehetőség, hogy a hatóság rövid időn belül érvényt szerezzen a nemzetközileg elfogadott, szűkítő biztonsági módosítás felvételére valamennyi generikus készítmény alkalmazási előírásába.

INDIKÁCIÓK ÉS A GYÓGYSZEREK HELYETTESÍTHETŐSÉGE

A biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 44. §-a, illetve az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendelkezéséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet 9. és 15. §-a foglalja össze a gyógyszerek helyettesíthetőségének szabályait [11, 12]. Ezek szerint az orvos a gyógyszer felírásakor tájékoztatja a beteget a helyettesíthetőség lehetőségeiről. Természetesen ügyelnie kell arra, hogy az egyes generikumok között javallati eltérések lehetnek. Tehát az orvosnak azt is ellenőriznie kell az alkalmazási előírások gondos összevetése alapján, hogy a kiválasztandó, olcsóbb készítmény rendelkezik-e a kívánt indikációval, hiszen ellenkező esetben off-label alkalmazza a gyógyszert, amit engedélyeztetni kell [6]. E kérdés eldöntése tehát hosszabb időt is igénybe vehet, és mint korábban említettük, elmentmond a generikus helyettesítés klinikai farmakológiai alapelveinek.

Ha az orvos olyan készítmények közül rendel, amelyeket az OGYI a honlapján egyenértékűeknek és egymással helyettesíthetőnek minősített, az orvos a gyógyszerész általi helyettesíthetőségét a vényen megtilthatja, de ezt a beteggel egyeztetni köteles. Ha a recepten az orvos nem zárta ki a helyettesíthetőséget, a gyógyszerész köteles a gyógyszert kiváltó személyt tájékoztatni arról, hogy a gyógyszer más olyan készítménnyel helyettesíthető, amelynek térítési díja kedvezőbb. Ha a beteg ezek után egyetért a helyettesítéssel, a gyógyszerész köteles a rendelt gyógyszert az elsősorban a beteg számára legolcsóbb készítménnyel helyettesíteni [11]. Fentebb már foglalkoztunk azzal a kérdéssel, hogy a helyettesíthetőség az OGYI helyettesíthetőségi listáján szereplő gyógyszerek esetén csak az alkalmazási előírásokban szereplő azonos indikációban érvényesíthető, tehát nem általános érvényű. Vizsgáljuk meg azt, mi is történik ilyenkor a patikában? Ha a gyógyszerész be akarja tartani az OGYI által is megkívánt javallatazonosságot, akkor vagy alaposan át kell tanulmányoznia a recepten szereplő javallat BNO-kódját és össze kell vetnie a helyettesítendő gyógyszer alkalmazási előírásában található javallattal, vagy a felírt és a helyettesíteni kívánt gyógyszer alkalmazási előírását kell összehasonlítani, vizsgálva az indikációk azonosságát vagy különbözőségét. A gyógyszerésznek tehát, ha a táblázatban található csoportnál be kívánna tartani a helyettesíthetőségre vonatkozó szakmai szabályokat, akkor valójában az orvos kompetenciájába vágó feladatot kellene végeznie, ami természetesen nem a feladata. Egyes esetekben persze, egyszerűsödik a gyógyszerész helyzete, ha olyan, kedvező térítési díjú generikumot választhat, amelyik az alkalmazási előírása szerint még az originátornál is „többet tud”, akkor biztosan nem vét a helyettesítés elvei ellen.

Jelentős problémát vetnek fel az eltérő javallatok a kórházi gyógyszerellátásban is. A gyógyszerek túlnyomó részét tendereztetés alapján szerzik be a kórházak, az egyes hatóanyagokat soronként kell feltüntetni. Az elbírálás során természetesen a legolcsóbb generikumot választják, amennyiben valami ok miatt ez klinikailag nem kizárt. Ilyen eset áll elő például ha a mitoxantront a kórház prosztata karcinóma kezelésére is alkalmazni kívánja. Ma Magyarországon rendelkezésre álló két készítmény, az Onkotrone és Refador közül csak a 2. készítmény alkalmazható, mert az Onkotrone indikációi között nem szerepel a prosztata rák. Ezzel szemben az Onkotrone alkalmazási előírásában megtalálható az ovárium tumor kezelése, amely viszont nincs feltüntetve a második készítmény esetében. Ilyenkor a gyógyszer tender gazdasági előnyeinek kihasználását az eltérő javallatkör lehetetlenné teszi. A mitoxantrone alkalmazása szolid tumorok esetében egyébként is revízióra szorul az onkológiai ellátás rohamos fejlődése miatt. Ebben a példában a generikus készítmények eltérő javallat körének visszasságaira és gazdasági következményeire kívántuk felhívni a figyelmet.

Végezetül szeretnénk kihangsúlyozni, hogy a makromolekuláris hatóanyagokat tartalmazó biológiai követő gyógyszerek esetén is hasonlóan kell eljárni az indikációs kör megállapításakor, mint a kis molekulású hatóanyagokat

	Schizophrenia kezelése	Egyéb pszichotikus állapotok kezelése	Demens betegek viselkedés-zavarának kezelése	Bipoláris zavar mániás fázisának terápiája	Mentális retardációban viselkedési zavarok kezelése	5 évesnél idősebb autista gyermekek és serdülők kezelése
HUNPERDAL	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
HUNPERDAL-RICHTER	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
PERDOX	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
PROSPERA	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	X
RESOMED	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
RILEPTID	csak 15 évesnél idősebeknél van indikálva		csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	csak 18 évesnél idősebeknél van indikálva	csak 5 évesnél idősebeknél van indikálva	
RIMISON	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
RIPEDON	csak 15 évesnél idősebeknél van indikálva	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	csak 18 évesnél idősebeknél van indikálva	csak 5 évesnél idősebeknél van indikálva	
RISPE-RATIOPHARM	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
RISPERDAL	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	X
RISPERIDON 1a PHARMA	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
RISPERIDON SANDOZ	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
RISPERIDON SPECIFAR *	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X		nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
RISPERIDON-PROPHARMA	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
RISPERIDONE-ARROW *	csak 15 évesnél idősebeknél van indikálva			csak közepes és súlyos mániában indikált, nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban		
RISPERIDON-RATIOPHARM	csak 15 évesnél idősebeknél van indikálva					
RISPERWIN	csak 15 évesnél idősebeknél van indikálva	X				
RISPOLUX	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban és idősök kezelésével kapcsolatban		csak súlyos demenciában indikált, súlyos agresszió esetén, nincs tapasztalat idősök kezelésével kapcsolatban			
RISPONS	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban és idősök kezelésével kapcsolatban	X				
RONKAL	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban, csak előny/kockázat arány gondos mérlegelése után javasolt	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében, csak előny/kockázat arány gondos mérlegelése után javasolt	
ROSPIN	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	X	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	
STADARISP	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban		súlyos demenciában indikált, súlyos agresszió esetén, csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett,	csak közepes/súlyos és súlyos mániás epizódok kezelésére indikált, nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban		
TORENDO	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban					
WINDON	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X	csak előny/ kockázat fokozott figyelembevétele mellett	X	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében,	
ZIPERID *	nincs tapasztalat 15 évesnél fiatalabb életkorban	X		nincs tapasztalat 18 évesnél fiatalabb életkorban	nincs tapasztalat 5 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésében	

1. táblázat

Risperidon és generikus készítményeinek javallatai

A táblázat megfelelő cellájában az X jel azt jelöli, hogy az adott készítmény alkalmazási előírása tartalmazza a táblázat fejlécében jelölt indikációt. Ahol szöveg olvasható, az azt jelzi, hogy az adott készítmény alkalmazási előírása csak a szöveg szerinti megszorítással tartalmazza a táblázat fejlécében jelölt indikációt.

A táblázatban az adott készítmény gyári neve mellett szereplő csillagok az OGYI által közzétett „Helyettesíthetőségi lista” jelölései, amely szerint „A helyettesíthetőség a listában szereplő készítmények esetében csak az alkalmazási előiratokban szereplő azonos indikációban érvényesíthető. Az originátor terápiás javallataitól összességében eltérő indikációkkal jóváhagyott generikumokat csillaggal (*) jelöltük.” (<http://www.ogyi.hu/ogyi/lista>)

tartalmazó generikus készítmények esetében. A két gyógyszercsoport közötti különbség abból adódik, hogy a makromolekuláris hatóanyagok esetében az eredeti és a követő készítményekben található hatóanyag azonossága teljesen pontosan nem állapítható meg a ma rendelkezésre álló fizikai-kémiai és biológiai módszerekkel. A szervezet immunrendszere a kicsiny eltéréseket is azonosítja, és ellenanyag termeléssel reagál. Az ellenanyagok megváltoztathatják a hatóanyag farmakokinetikai tulajdonságait, vagy kedvezőtlenebb esetben neutralizálhatják a gyógyszer hatását. Ezért az Irányelv és a forg. rendelet szerint biológiai gyógyszerek esetében hasonló biológiai (biosimilar) gyógyszer elnevezést használjuk a generikus gyógyszer elnevezéssel szemben. A hasonló biológiai gyógyszerek esetében a biológiai egyenértékűség megállapítása önmagában nem elégséges a farmakodinámiai hatások azonosságának elfogadásához. A biológiai egyenértékűség meghatározása mellett, tehát a biológiailag hasonló követő készítmények esetében a szerhatásosságát és biztonságát a referencia készítménnyel végzett összehasonlító vizsgálatokban kell bizonyítani. Ezen kívül, még a forgalmazást követően is kiemelt gondossággal szükséges követni a betegekben az esetleges immunreakció kialakulását [13, 14, 15, 16]. Remélhető, hogy a bevezetéshez szükséges összehasonlító vizsgálatok alapján az eltérő javallati kör problémája nem fog olyan elterjedten jelentkezni, mint a generikus gyógyszerek esetében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Összefoglalva rá kívántunk mutatni a generikus gyógyszerek körében széles körben megtalálható indikációs eltérésekre, melyek megnehezítik az orvos és a gyógyszerész munkáját, elbizonytalanítják a betegeket és végezetül jelentős gazdasági veszteségeket is okozhatnak a felhasználók számára. Mindezek alapján szükségesnek véljük, hogy a

gyógyszerügyi hatóságok fokozott gonddal igyekezzenek egységesíteni a tömegével jelentkező, új generikus készítmények alkalmazási előírásaiban a klinikai felhasználást kiemelten befolyásoló pontokat, amihez szükséges a megfelelő jogi kikényszeríthetőség megteremtése is. Fontos továbbá, hogy a kötelező gyógyszer megújítási folyamatban a múltból adódó eltéréseket fokozatosan megszüntessék, a szükségtelené vált, elavult javallatokat eltávolítsák. A múlt tudományosan túlhaladott hagyatékának hazai és nemzetközi felszámolása sok évet fog igénybe venni. Ennél talán még fontosabb, hogy prospektíven az újonnan belépő generikus és hasonló biológiai készítmények alkalmazási előírásaiban feltüntetett javallatok megítélésében nagyobb nemzetközi egységesítésre törekedjenek a hatóságok. Meggondolandó továbbá, hogy a hazai gyógyszeres kezelés gazdaságossága számára előnyös-e az olyan generikus készítmények befogadása, melyek forgalmazói nem kívánják a referencia gyógyszer valamennyi bizonyított javallatát elfogadni és alávetni magukat a klinikai ellátás szakmai és gazdasági érdekeit alátámasztó egységesítési követelményeknek. Úgy tűnik, hogy az erre vonatkozó hazai jogszabályi környezet átgondolása és célszerű módosítása a generikus gyógyszer program biztonságosságának egyik elsőrendű követelményévé lépett elő. Véleményünk szerint nem tűnik helyesnek az a jelenlegi gazdasági gyakorlat sem, amely az eltérő indikációkkal rendelkező generikus gyógyszereket egy árcsoportban kezeli, és a referencia gyógyszerkészítmény kiválasztását a javallatoktól függetlenül, pusztán a legalacsonyabb ár alapozza. Az eltérő indikációk még jóval nagyobb klinikai és tudományos gondot jelentenek az ún. terápiás átlagár képzés (terápiás fixesítés) helyes szakmai kivitelezésében, melynek során különböző hatóanyagú gyógyszerkészítményeket vonnak össze fix ártámogatásban részesülő csoportokba. Az ezzel kapcsolatos szakmai problémákat egy következő közleményben fogjuk elemezni.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001. november 6-ai 2001/83/EK európai parlamenti és a tanácsi irányelv.
- [2] Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK irányelv módosításáról szóló 2004. március 31-ei 2004/27/EK európai parlamenti és a tanácsi irányelv.
- [3] Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet.
- [4] Népjóléti Minisztérium: BNO-10. A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása. Tizedik revízió. Népjóléti Minisztérium, Budapest. 1995.
- [5] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision) Washington DC: American Psychiatric Association; 2000
- [6] Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény
- [7] A gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló 2006. december 12-ei 1901/2006/EK európai parlamenti és a tanácsi rendelet
- [8] Az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló 2004. március 31-ei 726/2004/EK európai parlamenti és a tanácsi rendelet

- [9] AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS IRÁNYELVE (2001. november 6.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről (2001/83/EK)
- [10] Rochon PA, Normand Sh-L, Gomes T, Gill SS et al.: Anti-psychotic Therapy and Short-term Serious Events in Older Adults With Dementia. Arch Intern Med. 2008; 168:1090-1096
- [11] A biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatis egédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény.
- [12] Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet
- [13] EMEA. Guideline on similar biological medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP/437/04, 2005 (<http://www.emea.eu.int>)
- [14] EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005, 2006 (<http://www.emea.eu.int>)
- [15] Eggenhofer J.: Biológiai készítmények, biohasonlóság, hasonló biológiai készítmények. Orvostovábbképző Szemle 2007; 14: 12–18.
- [16] Kerpel-Fronius S.: Hasonló biológiai (biosimilar) követő gyógyszerek fejlesztésének és alkalmazásának klinikai farmakológiai elvei. Orvosi Hetilap 2007; 48:915–921.
- [17] <http://www.ogyi.hu/listak>

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Ilku Livia jogász, gyógyszerész. A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen 1995-ben szerzett gyógyszerész diplomát. A gyógyszeriparban töltött 7 év után 2003-ban az ELTE Állam- és Jogtudományi Karán jogásként végzett és az Egészségügyi Minisztérium Jogi, Közigazgatási és Kormányzati Koordinációs Főosztályán helyezkedett el. Munkája többek között a jogalkalmazói feladatokon túl törvények, kormány- és miniszteri rendeletek megalkotásában való részvétel. Szakmai érdeklődése a klinikum, a gyógyszerésztudomány és a jog összefüggései gyakorlati és elméleti problémáinak feltárása és megoldása.



Dr. Vizi János a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán végzett 1985-ben, majd 1989-ben pszichiáter, 1997-ben klinikai farmakológus, 2006-ban igazságügyi pszichiátria szakvizsgát szerzett. 2003-ban az ELTE Állam- és Jogtudományi Karán jogász diplomát szerzett. Kutatói tevékenysége kezdetén klinikai pszichiátriával, pszichofarmakológiával, később e mellett epidemiológiával foglalkozott. Részt vett az Országos Lakossági Egészségfelmérésben és a korszerű egészségmonitorozás hazai elindításában tevékenykedő munkacsoportban. Az utóbbi években a közigazgatási jog egészségügyi vonatkozásaival kapcsolatos tevékenységet is folytatott, szakértőként részt vett e terület jogalkotásában is. Három éve megbízott oktatóként a büntetőjog és a pszichiátria, forenzikus pszichiátria határterületi kérdéseit oktatja a Károli Gáspár Egyetem Állam- és Jogtudományi Karán.



Dr. Kerpel-Fronius Sándor 1964-ben szerzett orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Az egyetem elvégzése után, 1964-től 1975-ig gyakornok, tanársegéd és adjunktusi beosztásokban a Semmelweis Egyetem Anatómiai Intézetében dolgozott, ahol neurokemiával foglalkozott. 1975-től 1992-ig tudományos főmunkatárs majd osztályvezető az Országos Onkológiai Intézetben. Szakvizsgát orvosi laboratóriumi vizsgálatokból és klinikai farmakológiából tett. A kandidátusi fokozatot 1972-ben, az orvostudományok doktora (MTA doktora) fokozatot 1988-ban szerezte meg. 1967-68 között ösztöndíjasként a Karolinska Institute Farmakológiai Intézetében, majd 1972-74-ben az A.P. Sloan neurobiológiai ösztöndíjasaként a Maryland University, Orvosi Kémiai Intézetében dolgozott Baltimore-ban. 1987-től egy évig visiting professzor volt Detroitban, a Wayne State University Hematológiai és Onkológiai Intézetében. 1989-2001 között a nemzetközi gyógyszeriparban tevékenykedett, elsősorban daganatokra és a központi idegrendszerre ható gyógyszerek klinikai fejlesztésével foglalkozott (Sterling Drug Inc, Farmitalia CarloErba, Pharmacia). 1999-től a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének egyetemi tanára. 2002-ben 6 hónapig az Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatója, megalapította és vezette az Egészségügyi Tudományos Tanács Gyógyszeralkalmazási Bizottságát. 2004-től a Semmelweis Egyetem Gyógyszerterápiás Bizottságának elnöke. Tagja a Szent István Tudományos Akadémiának, tiszteletbeli tagja a Lengyel Klinikai Onkológiai Társaságnak, 2004-től az MTA Közgyűlésének.