

Kihívások és hajtóerők az első magyar blockbuster molekula nemzetközi fejlesztési folyamatában

Dr. Németh György, Richter Gedeon Nyrt., Budapest
ORCID 0000-0002-9779-9618,

Dr. Gulácsi Gábor, Richter Gedeon Nyrt., Budapest
ORCID 0000-0001-5695-627X

A közlemény egy gyógyszer – a cariprazine – fejlesztési folyamatában keresi azokat a tényezőket, amelyek lehetővé tették, hogy egy magyarországi cég a nemzetközi gyógyszerpiacokon globális sikert tudjon elérni és molekulája ún. blockbuster készítménnyé váljon. Kiindulópontja az, hogy a globális sikerhez a molekula felfedezésének, a gyógyszerkészítmény különböző terápiás indikációi fejlesztésének, továbbá a gyógyszer piaci bevezetésének és promóciójának egymásra épülő mindhárom szakaszában kivételes teljesítmények szükségesek, tehát magában a fejlesztési folyamatban is. A fejlesztési folyamat farmakológiai és orvostudományi szakmai aspektusainak részleteit a közlemény nem tárgyalja, de hivatkozik rá [1]. Konklúziója, hogy a siker alapját az amerikai Forest Laboratories-zal kötött licenszbe adási és együttműködési szerződés képezte, a gyógyszerfejlesztési kihívások teljesítéséhez, a buktatók átlépéséhez és egy különleges siker eléréséhez pedig nélkülözhetetlen volt a gyógyszeripari környezet mélyreható ismerete és elemzése, továbbá az eredményes nemzetközi kollaboráció, a nehézségeken átlendítő csapat flow és kreativitás.

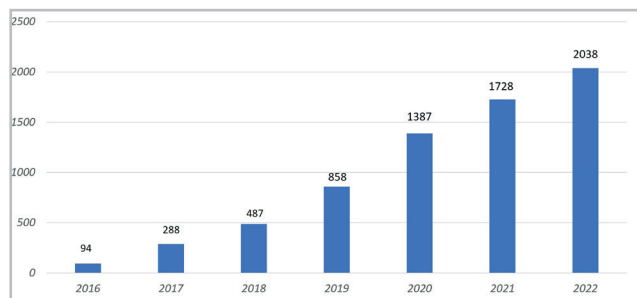
kulcsszavak: cariprazine mint blockbuster molekula, nemzetközi gyógyszerfejlesztés, klinikai vizsgálati kihívások, dinamikus sikertényezők, fejlesztés együttműködésben, csapat flow

The article overviews the factors in the development process of a medicine - cariprazine - that made it possible for a Hungarian-based company to achieve global success on the international pharmaceutical markets and cariprazine to become a blockbuster product. Its starting point is that global success requires exceptional performances in all three interdependent stages of the discovery of the molecule, the development of the various therapeutic indications of the pharmaceutical product, and the market introduction and promotion of the drug also in the development process itself. The details of the pharmacological and medical professional aspects of the development process are not discussed in the article, but they are referred to [1]. Its conclusion is that the basis of the success was the licensing and cooperation agreement with the American Forest Laboratories, and in-depth knowledge and analysis of the pharmaceutical industry environment, as well as effective international collaboration, group flow and creativity overcoming difficulties.

key words: cariprazine as blockbuster molecule, international drug development, challenges in clinical trials, dynamic success factors, development in collaboration, team flow

BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedekben Magyarországon az volt jellemző, hogy olyan eredeti gyógyszerkészítményekre kértek forgalomba hozatali engedélyt, amelyet a fejlett országok piacaira – többségükben az Egyesült Államok piacára – fejlesztettek ki nagy tőkeerős gyógyszercégek. Új, eredeti gyógyszermolekula sikeres kifejlesztésére és forgalomba hozatalára, amely hazai gyógyszergyár nevéhez fűződik és a modern nemzetközi hatósági standardoknak megfelel, több mint 40 éve nem volt példa. Az 1990-es évek végén a Richter Gedeon Nyrt. (továbbiakban Richter) úgy döntött, a számára klasszikusnak számító generikus (olyan gyógyszerek, amelyek egy, már lejárt szabadalmú készítményekkel megegyező hatóanyagot tartalmaznak) fejlesztések mellett az originális kutatását megerősíti és a központi idegrendszeri – neuropszichiátriai – megbetegedésekre összpontosítja. Az új stratégia eredményeként fedezték fel a cariprazine molekulát és játszottak döntő szerepet a klinikai fejlesztésben a Richter munkatársai. A cariprazine hatóanyagú készítmény Vraylar márkanéven 2015-ben forgalomba hozatali engedélyt kapott az Egyesült Államok gyógyszerhatóságától (FDA), Reagila márkanéven 2017-ben az Európai Gyógyszerügynökségtől (EMA), majd számos nemzeti hatóság hagyta jóvá a forgalmazást. Az első engedélyeket sok esetben úgynevezett indikációbővítés követte, mely jelenleg is tart. A készítmény 2020-ra „blockbusterré” vált (az éves árbevétel elérte, majd meghaladta az egymilliárd US dollárt, lásd az 1. és 2. ábrákon). Ez kivételes gyógyszeripari és orvostudományi mérföldkő, de nemcsak Magyarországon, hanem a kelet-közép európai régióban is. Ehhez hasonló, de nem a teljes fejlesztési ciklust átfogó egyedüli példaként a Pliva horvát cég 1980-ban felfedezett, és az USA-ban 1991-ben engedélyezett azithromycin antibiotikuma említhető.



1. ábra

A Vraylar Egyesült Államokbeli bevétele (millió USD) (forrás: Allergan (2020-ig) és Abbvie (2020-tól) tőzsdei jelentések)

		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Vraylar royalty + hatóanyag bev. + árbevételhez kapcsolt mérföldkő bevétel	mUSD	17,3	51,0	89,7	188,0*	282,8**	334,4	387,3
Reagila árbevétel + royalty bev.	mEUR	-	-	2,8	8,4	10,7	12,9	19,7

*24,3 mUSD mérföldkő bevételt tartalmaz a 12 havi 500 mUSD USA árbevétel küszöb átlépésének köszönhetően

**25,9 mUSD mérföldkő bevételt tartalmaz a 12 havi 1000 mUSD USA árbevétel küszöb átlépésének köszönhetően

2. ábra

A Cariprazine bevételek a Richterben (forrás: tőzsdei jelentések)

Jelen tanulmány célja a cariprazine molekula fejlesztési kihívásainak – nem orvosszakmai szempontú – elemzése; a Richternek, mint magyar gyógyszeripari cégnek a fejlesztési úthoz adott hozzájárulásának bemutatása; és a gyógyszerfejlesztés olyan dinamikus hajtóerőinek elemzése, amelyek nélkülözhetetlenek az eredményhez, de ilyen irányú szakirodalomban még érintőlegesen sincsenek kibontva [2]. Végezetül a közlemény ezen tudás jövőbeni hasznosításának lehetőségeire és csapdáira hívja fel a figyelmet.

Fontos már a bevezetőben hangsúlyozni, hogy egy nemzetközi együttműködés eredményéről van szó, amelyben kulcsszerepe volt a Forest Laboratories-nak (továbbiakban Forest). A Forest és a Richter együttműködésének három szintje volt: a klinikai csapat operatív munkakapcsolata, a Joint Steering Committee évi két-háromszori ülése és több vezérgazgatói szintű találkozó. A fejlesztési programban – mindvégig vagy a program egy-egy szakaszában – a két cég részéről együttműködők száma bőven meghaladja a 120 főt, név szerinti felsorolásuk meghaladná e cikk terjedelmét. Felmerülhet a kérdés, hogy miért a Richter összegzi ezeket a szempontokat. A Forest amerikai projektcsapata az elmúlt bő évtizedben mélyreható átalakulásokon ment keresztül, melynek főbb mérföldkövei: a céget felvásárolta az Allergan, majd az Allergant felvásárolta az Abbvie. Míg a richteres klinikai csapat a teljes fejlesztési folyamatban sérteetlen maradt, sőt erősödött, addig a cariprazine-t fejlesztő USA-beli gyógyszeripari munkatársak a 2020-as évekre már szétszóródtak, tucatnyi más cégnél folytatják munkájukat.

A CARIPRAZINE BLOCKBUSTER MOLEKULÁVÁ VÁLÁSI FOLYAMATA

Egy új molekula gyógyszerre fejlesztésének és piacra vitelének három egymást követő, egymásra épülő szakasza van (felfedezés-fejlesztés-piacra vitel), és nehezen megkérdőjelezhető, hogy a blockbuster gyógyszerkészítménnyé váláshoz mindegyik szakaszban kivételes teljesítmények szükségesek. A közlemény a gyógyszerkészítmény klinikai fejlesztési szakaszát elemzi, a molekula felfedezési folyamatát csak annyiban tárgyalja, amennyi elengedhetetlen a fejlesztési potenciál és kihívások megértéséhez, míg a piaci bevezetési és promóciós tevékenységnek csak az árbevételi eredményeire hivatkozik.

Molekula felfedezése (drug discovery)

Elvileg két fő irány lehetséges: az első, hogy a hatásmechanizmus alapján legyen potenciálja a vegyületnek egy kielégítetlen egészségügyi szükséglet („unmet medical need”) lefedésére. Ez lehet olyan indikáció, amelynél még nem létezik oki vagy tüneti terápia, vagy ha már létezik, az adott indikáción belül vannak olyan tünetek, amelyek nem kezelhetők. A második, hogy ámbár vannak már ismert gyógyszeres kezelések, de ezek a beteg számára csak részleges javulást jelentenek, vagy olyan mellékhatásuk van, amely miatt a kezelés nagyfokú elővigyázatosságot igényel vagy a beteg terápiahűségét, ún. compliance-ét a gyógyszer bevétele szempontjából csökkenti. Ha akármelyik fenti tényező a már meglévő terápiáknál jelen van, új, differenciálható készítményre van orvosi igény a már alkalmazott terápiák mellett. Itt kell megjegyezni, hogy az új potenciális gyógyszerek nagyon jelentős részében több indikációra vagy tünetre való hatásosság is felmerül a preklinikai állatkísérletek során, amelyek közül a betegeken végzett Fázis II klinikai explorációs fázisban dől el, hogy melyekben várható olyan mértékű hatásosság, hogy érdemes továbbfejleszteni.

A Richterben több mint 20 éve folyik célzott antipszichotikum kutatás-fejlesztés, amely a klasszikus dopamin D2 receptor antagonizmus mellett a D3 receptorok potenciális klinikai hatását is figyelembe vette. A D3 receptorok esetleges jelentősége pszichiátriai kórképek kezelésében már a 1990-es évek legelejétől elméleti alapokon felmerült, farmakológiai indirekt adatok is egyre szaporodtak, jelentőségét neurológiai betegségek kapcsán vizsgálták [3], de a terápiás lehetőségek kiaknázására nem került sor. A Richterben folyó kutatómunkának az első eredménye az a dopamin D3-receptor szelektív és farmakológiai állatkísérletes modellekben kognitív tüneteket javító tulajdonsággal is rendelkező molekula volt, amely bő 20 évvel ezelőtt megalapozta annak a projektnek az elindítását, amelynek eredményeképpen megszületett a cariprazine [4]. A projekt célkitűzése olyan dopamin D2- és D3-receptor szelektív vegyületek fejlesztése volt, amelyek ezen biológiai célpont révén új hatáskvalitású gyógyszer-molekulákat eredményeznek. Háromévi intenzív preklinikai fejlesztést követően sikerült kiválasztani azt a molekulát, amely a klinikai kipróbálásra és fejlesztésre 2004 novemberében állt készen.

Az adott gyógyszerjelöltnek legkésőbb ebben a kutatási fázisában a termékszabdalom bejelentése szükséges a világ legnagyobb gyógyszerpiacain, melyek közül a legjelentősebbek az USA, az Európai Unió és Japán. A Richter is hasonlóan cselekedett, a farmakológiai állatkísérletes hatásosság alapján szabadalmi kérelmeket nyújtott be. A cikk írásakor összesen 799 megadott szabadalma van a Richternek a cariprazine portfólióban 20 szabadalomcsaládban, amelyek 75 országban védik a molekulát.

A gyógyszerkészítmény fejlesztése terápiás indikációkban (drug development)

A döntés a klinikai fejlesztési program indításáról kötelezettségvállalást jelent a fejlesztés különböző szakaszainak végrehajtására. A leggyakrabban egészséges önkéntesen futó első lépcső, a Fázis I vizsgálat, amely a tolerálhatóságot hivatott feltérképezni. A következő lépcsők: a már betegeken végzett különböző dózisokban és gyakran többféle indikációkban futtatott Fázis II klinikai vizsgálatok, majd a hatósági beadvány legfontosabb részét is magában foglaló, legnagyobb betegszámú Fázis III vizsgálatok. A vizsgálatok részletes kifejtése nem képezi e közlemény tárgyát, az ezzel kapcsolatos legjelentősebb és legátfogóbb publikációkat az irodalmi hivatkozás tartalmazza. [1, 5] A teljes klinikai vizsgálati program végig vitele új molekulák esetében gyakran 1000 millió US dollár feletti kiadást jelent [6], továbbá a koncepcionális tervezéstől az operatív megvalósíthatóságig komoly logisztikai felkészültséget igényel. Ennek pénzügyi háttérét biztosítani kell. A Fázis III vizsgálatok legtöbbször több kontinensen, több ezer beteg bevonásával futnak, tehát mindenképpen szükséges, hogy legalább egy partner globális fejlesztésben tapasztalattal is rendelkezzen. Ilyen léptékű globális gyógyszerfejlesztést ma csak a multinacionális cégek képesek finanszírozni, vagy, mint a Richter esetében is, ha biztos alapokon álló partnerkapcsolattal (kapcsolatokkal) kezdenek bele a fejlesztésbe.

A Richter egy módszeres amerikai partner keresési folyamat eredményeképpen 2004 végén kötötte meg a Foresttel a cariprazine fejlesztésére és USA piacra vitelére vonatkozó License and Collaboration Agreement-et. A Forest gyógyszer-alaputatási tevékenységet nem végzett, de ekkorra már közel egy évtizedes tapasztalattal rendelkezett originális pszichiátriai gyógyszerek (citalopram és escitalopram) USA piaci fejlesztésében és bevezetésében. Új belépőként is hamar az egyik legdinamikusabb szereplő lett ebben a terápiás szegmensben, aki szisztematikusan kereste az ide bevezethető gyógyszerjelölteket („search and development company”). A Forest emellett rendelkezett azzal a kritikus tőkével, amelynek bevonása garantálta a költséges II-es és III-as fázisú klinikai vizsgálatok finanszírozhatóságát (a Fázis II vizsgálatok költségeit lényegesen megemelheti az olyan vizsgálati design, amely azt célozza, hogy sikeresség esetén az engedélyező hatóságok Fázis III-as vizsgálatoknak is elfogadják). Bár az I-es fázisba éppen csak belépő cariprazine fejlesztése a Forest számára is a korábbiakat meghaladó kihívásokat jelentett, középmezőtű vállalként a Richter számára ideális kollaborációs partnernek mutatkozott.

Ázsiai területekre történő fejlesztéshez és forgalmazáshoz a Richter a Forest szerződésével egy időben licence szerződést kötött a Mitsubishi-Tanabe Pharma japán céggel a skizofrénia indikációra.

A Richter a 2000-es évek elején originális molekulák klinikai fejlesztésére vonatkozó, átfogó, saját tapasztalatokkal nem rendelkezett, ezért vállalati prioritássá vált, hogy az orvostudományi területének fejlesztése egy lépéssel mindig előtte járjon az elindított klinikai vizsgálatokból származó egyre komplexebb irányítási igényeknek.

Kihívások és válaszok a cariprazine klinikai vizsgálati és fejlesztési folyamatában

A cariprazine klinikai vizsgálati és fejlesztési folyamatában a több száz millió dolláros finanszírozás biztosításán túl a következő alapvető kihívásokkal kellett megküzdeni:

- a piacon levő antipszichotikumok többsége a skizofrénia kezelésére szolgáló készítmény volt, és miközben a skizofrénia pozitív tüneteinek kezelésére számos készítmény szolgált, nem állt rendelkezésre megfelelő terápiás lehetőség a skizofrénia negatív, affektív és kognitív tüneteire, továbbá hasonló tüneteket is mutató, de nem skizofrénia diagnózisú más betegségekre (bipoláris zavarok, depresszió, poszttraumás stressz szindróma, egyes neurológiai megbetegedések stb.). Emellett további kielégítetlen szükségletet jelentett a meglévő gyógyszerek mellékhatásainak mérséklése.
- egy, a 2006-2015 közötti időszakra vonatkozó, több ezer fejlesztési program előrehaladását vizsgáló kutatás szerint annak esélye, hogy egy új molekula (New Molecular Entity-NME) sikeres Fázis I programból Fázis II-be, majd Fázis III-ba jusson, utána a sikeres klinikai vizsgálatok alapján az FDA befogadja a törzskönyvi kérelmet, és végül a jóváhagyását is megadja, kumulálva alig 6,2%-os volt, tehát ebben az időszakban átlagosan 16 új molekula fejlesztését szolgáló klinikai programból 15 még a cél elérése előtt elbukott [7].

A következőkben négy specifikus klinikai fejlesztési kérdést emelünk ki és az azokra adott válaszokat tekintjük át: az indikáció választást, a nem konkluzív vizsgálatokból levont tanulságokat, a vizsgálati mellékhatás feldolgozást és az FDA Complete Response Letter (forgalomba hozatali kérelem elutasítása, a továbbiakban: CRL) utáni újratörzskönyvezést, külön kitérve a richteres hozzájárulásokra.

Indikációválasztás

A Fázis I vizsgálatokat követően, amelyek kb. 3 évet vettek igénybe, és amelyeket a Richter egyedül végzett és finanszírozott, 2007 végén és 2008 tavaszán indultak el az indikációk eldöntésére és a hatásos dózisok behatárolására az első Fázis II, hatásigazoló „proof of concept” vizsgálatok. A jelenleg piacon levő antipszichotikumokat legtöbbször skizofrénia indikációra fejlesztették először, majd, ha a hatásosságot sikerült igazolni, néhány esetben indikáció bővítés következett.

A cariprazine esetében a többi hasonló hatásmechanizmusú gyógyszerek klinikai hatékonyságát és a molekula újszerűségét elemezve és összevetve egy ettől részben eltérő megoldást javasolt a Richter, melynek lényege a következőkben foglalható össze. Piaci potenciál szempontjából a skizofrénia indikáció tűnt a legkézenfekvőbbnek. Ugyanakkor, ha a sikerrátákat elemeztük, a bipoláris mánia indikációban egy pozitív kimenetelű vizsgálat valószínűbbnek látszott. Ha a piacra lépés gyorsaságát, és a sikerrátáját összevetettük, akkor viszont mindkét indikáció párhuzamos exploratív Fázis II vizsgálata volt a legracionálisabb megközelítés. Ezt erősítette, hogy a cariprazine receptorprofilja, ahogy – korábban utaltunk rá – az addigi antipszichotikumoktól eltérő volt (dopamin D3-receptorokra kifejtett hatás). Így a cariprazine specifikus klinikai többletelőny kimutatásához is két indikáció tágabb betegpopulációja hasznosnak ígérkezett. A párhuzamos vizsgálatok következtében megnövekedett klinikai költségek vállalásában a Forestnek döntő szerepe volt.

Mindkét előbb említett indikációban (skizofrénia és bipoláris mánia) a proof of concept vizsgálat egyértelműen igazolta a cariprazine hatásosságát placebóval szemben, és a hatás a betegek számára biztonságos tartományban dóziszfüggő volt. A vizsgálatok azonban további konklúzióhoz is vezettek. A Richterben az adatok részletes utólagos post-hoc elemzésével ki tudtuk mutatni, hogy a cariprazine a skizofrénia olyan tünetcsoportjaira is hat, amelyekre az eddig a piacon lévő antipszichotikumok nem fejtettek ki hatást, továbbá éppen ezek a tünetcsoportok más pszichiátriai megbetegedéseknél is jelen vannak.

A rendelkezésre álló adatokból azt a következtetést tudtuk levonni, hogy a cariprazine a pozitív tünetek (tévészmék, hallucináció stb.) mellett a negatív (apátia, motívatlanság stb.) és kognitív (meglassultság, figyelemhiány, koncentrációs nehézségek, feledékenység stb.) tüneteket is javítja. A fenti, első proof of concept vizsgálatok azonban nem ezen tünetekre gyakorolt hatás igazolására voltak tervezve. A következő döntést kellett meghoznunk: végzünk-e ezekre a tünetekre további vizsgálatot, és ha igen, melyik tünetcsoportra koncentrálnunk. A kognitív hatásosság megerősítő vizsgálatait egy hosszú, minimum 2 éves időtartamot öleltek volna fel, és a hatóságilag elfogadott pharmacosensitive hatásosságmérő tesztek nem álltak rendelkezésre. A negatív tünetek mérésére volt egy – ámbár a gyakorlatban még ki nem próbált – európai irányelv. Ennek a tünetcsoportnak további vizsgálata két haszonnal kecsegtetett a betegek számára: egyrészt a skizofrénia belüli egyértelmű terápiás mérföldkövet és egyedülálló lehetőséget jelenthetett ennek a betegpopulációnak a kezelhetőségében: first in class gyógmódról beszélhetünk. Másrészt további megerősítést adhatott a bipoláris depresszió és a major depresszió irányába történő indikációbővítéshez, tekintve, hogy ezen betegségek tünetei és a negatív tünetek szoros korrelációt mutatnak. Végül is azt az utat választottuk, hogy a Richter irányításával a negatív tünetcsoportra egy európai vizsgálatot végeztünk, amelynek révén egy másik antipszichotikummal szemben sikerült a cariprazine hatásosságát ebben a betegcsoportban is igazolni.

Az USA-ban viszont nem ismételtük meg a vizsgálatot, hanem az európai eredményekből is megerősítést nyerve indikációbővítési fejlesztéseket indítottunk el, előbb a bipoláris depresszióban, majd major depresszióban.

A nem konkluzív vizsgálatok tanulságainak levonása

A klinikai vizsgálatok döntő többségükben egyértelműen igazolták a cariprazine statisztikailag szignifikáns és klinikailag releváns hatását. A fejlesztés során olyan statisztikai módszereket kell alkalmazni, amelyek hatásos gyógyszerek esetében is inherensen magukban hordozzák a fals negatív eredményeket, emiatt eredménye nem lesz szignifikáns. Ha csak a forgalomba hozatali engedélyt kapott antipszichotikumokat nézzük, akkor is a vizsgálatok kb. fele nem tudta a hatásosságot a kívánt statisztikai módszerekkel kimutatni. Bár ez az arány a cariprazine esetében sokkal jobb, három klinikai vizsgálat mégsem hozott konkluzív eredményt.

A fent részletezett ok mellett ilyenkor érdemes megvizsgálni, hogy milyen más tényezők befolyásolhatták negatívan az eredményeket. Ezeknek a feldolgozása és a levont tanulságok alapján a fejlesztési stratégia és a vizsgálatok kivitelezésének korrigálása kulcs lépés volt a teljes program sikeres végrehajtásához.

- Skizofrénia indikációjú, első dóziskereső klinikai vizsgálatunk nem lett konkluzív, amelynek elemzéséből három következtetést vontunk le. Egyrészt a páciensek bevonásakor ki kell szűrni azokat, akik megélhetési okokból a betegségük során lényegében folyamatosan klinikai vizsgálatban vesznek részt, mert ez nagyobb placebóhatást eredményez, másrészt a kapott vizsgálati adatokat fel kell használnunk a hatékony dózistaromány pontosabb lehatárolásához, és harmadrészt olyan tünetek vizsgálatára kell koncentrálnunk, amelyek más gyógyszerekkel nem kezelhetők.
- A 2012 előtti két add-on major depresszióban végzett explorációs vizsgálat közül az egyik szintén nem lett konkluzív. Itt a kiértékelés legfontosabb következtései, hogy a klinikai vizsgálati stratégiában későbbre kell sorolni új, ebben az indikációban futó vizsgálatok indítását, valamint ezen betegeknél még alacsonyabb dózis irányába kell elmozdulnunk.
- A harmadik ilyen vizsgálatot az ázsiai licensz partnerünk, a Mitsubishi Tanabe hajtotta végre. A már beválttól eltérő protokollú japán skizofrénia vizsgálata nem lett eredményes a nagyszámú klinikai vizsgálóhely eltérő helyi viszonyai (különböző orvosi tapasztalat, kísérőkezelés különbözősége) okozta adatheterogenitás miatt. Ugyanakkor ennek a vizsgálatnak így is volt egy figyelemre méltó klinikai részeredménye, amely később kulcsfontosságú lett az FDA CRL sikeres megválasztásában. A japán vizsgálati protokoll módosítását és a klinikai vizsgálatok újratekintését a Mitsubishi Tanabe nem vállalta, azt már az új japán piaci licensz partnerrel, az Abbvie-vel egyeztetettük.

Vizsgálati mellékhatások feldolgozása

Egy hatásos gyógyszerkészítménynek mindig vannak mellékhatásai is. A kulcskérdés a hatás-mellékhatás egyenleg. A gyógyszerek mellékhatás profiljának két véglete van. A legkedvezőtlenebb kimenet az, ha már a klinikai vizsgálati szakaszban is súlyos mellékhatások jelentkeznek, amelyek következményeként a vizsgálatokat azonnal le kell állítani és be kell jelenteni, hogy a gyógyszer fejlesztése betegbiztonsági okokból nem folytatható. A legkedvezőbb kimenet esetében viszont nemcsak arra kapunk bizonyítékot, hogy a vizsgált gyógyszer-jelöltnek egyértelműen előnyös a hatás-mellékhatás egyenlege, hanem arra is, hogy a már piacon lévő, közel azonos hatásosságú gyógyszerekhez képest kedvezőbb a mellékhatás profilja, amely differenciáló (versenyelőnyt adó) tényező lehet.

Ezért az originális klinikai vizsgálatok és egy originális készítmény piaci bevezetése során kiemelt követelmény a mellékhatások dokumentálása és értékelése. Elég csak meggondolni, hogy sorsdöntő annak kiderítése, hogy az ilyen tömeges klinikai vizsgálatok során óhatatlanul előforduló egy-egy súlyosabb egészségügyi probléma („adverse event”) hatóanyagot tartalmazó vagy a placebós vizsgálati karban levő betegnél jelentkezik, és az, hogy a dokumentált egészségügyi probléma összefüggésbe hozható-e a vizsgált gyógyszerrel vagy attól függetlenül jelentkezett.

Ebben a Richternek generikus céggként nem volt tapasztalata és erre nem volt dedikált szervezete, tehát az első vizsgálatokban ez a dokumentálási és értékelési feladat teljesen a Forestre hárult. Ugyanakkor a későbbiekben részletezendő Richterre háruló global holdership teljesítése szükségessé tette, hogy a Richter is erőltetett ütemben fejlessze a mellékhatásokat dokumentáló és értékelő gyógyszerbiztonsági csapatát. Jellemző, hogy az Orvostudományi Főosztály 2004-2014 közötti, létszámnövekedésének közel fele ezen részleg bővítéséből származott.

Szerencsére az összességében több ezer pácienszt bevonó globális vizsgálatok során jelentkezett néhány súlyosabb „adverse event” mindegyikéről kiderült, hogy vagy cariprazine-tól függetlenül, vagy eleve a placebós karokban jelentkeztek. Sőt, a vizsgálatok nemcsak azt bizonyították, hogy a cariprazine hatásos, hanem azt is, hogy a mellékhatás profilja sok szempontból kedvezőbb, mint a piacon lévő készítményeké [1]. E téren az a legújabb fejlemény pedig az, hogy post-hoc analízisek bizonyítják azt is, hogy a cariprazine-mellékhatások a kezelés alatt időben előre haladva csökkennek [8].

FDA Complete Response Letter (CRL, forgalomba hozatali kérelem elutasítása)

Az FDA az USA gyógyszerhatósága, a világ legnagyobb gyógyszerpiacának kapuőre. Az FDA forgalomba hozatali engedélyének megszerzéséhez általunk addig nem ismert komplexitású és terjedelmű törzskönyvezési dokumentációt kellett összeállítani [9]. Erre a Forest igen jelentős erőforrásokat mozgósított és végül 2012 novemberében be is nyújthatta a törzskönyvi engedélykérelmet skizofrénia és bipoláris mánia indikációkban. Az engedélyezés azonban kis híján kudarcba fulladt.

Az FDA értékelési folyamata elhúzódott és végül 2013 novemberében a hatóság egy Complete Response Letterben gyakorlatilag egy elutasító választ adott, arra hivatkozva, hogy bár a készítmény hatásossága kellően igazolt, de a hosszú távú biztonságosságát tekintve további adatok szükségesek. A klinikai vizsgálati anyagok elemzése alapján ugyanis a cariprazine hatása mellett egy hosszú felezési idejű bomlástermékének (metabolit) hatása is azonosítva lett, amely akár veszélyesen kumulálódhat is. A benyújtott klinikai dokumentáció ugyan adott egy elméleti modellt a kumulálódás kizárhatóságára, de bizonyító erejű klinikai vizsgálati adatot erre nem tartalmazott. A Richter és a Forest választút elé került, egy újabb hosszú és költséges klinikai vizsgálat szükségessége ugyanis a projekt kényszerű felfüggesztését jelenthette volna.

Még nehezebbé tette a folytatást az, hogy ekkorra a Forest drágán felvásárolt, egyéb antidepresszáns gyógyszerfejlesztései sorra sikertelenül végződtek, továbbá a cégnek nem megfelelő kereskedelmi gyakorlat miatti vádak következtében peren kívüli egyezséggel többszáz millió dollárt kellett a szövetségi hatóságok részére megfizetni. A menedzsmentet a részvényesek egy köre megtámadta és leváltotta, az új menedzsment pedig a cég eladásán kezdett el dolgozni.

De ekkor végre a történések kedvező fordulatot vettek. Nem várt helyről jött a megoldás. A Richter a cariprazine fejlesztést Japánra is licenszbe adta, és a japán licensz partnere, a Mitsubishi-Tanabe a különben statisztikailag szignifikáns eredményt nem hozó klinikai vizsgálatában (I. előbb), külön mérte a cariprazine metabolitjának szintjét, amivel kielégítő klinikai bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a metabolit-felhalmozódás kizárható [10].

A Forest története pedig a fenti fejleményekkel párhuzamosan úgy alakult, hogy 2014-ben az agresszíven terjeszkedő Allergan felvásárolta, de oly módon, hogy a Forest neuropszichiátriai fejlesztései sértetlenül átkerültek az új cégbe. Így a felvásárlás a cariprazine törzskönyv kiegészítésében alig okozott késedelmet. A Richter japán együttműködésének köszönhető vizsgálati adatokat beépítve, a dossziét alaposan kiegészítve, 2014 decemberében így már az Allergan nyújtotta be újra az engedély kérelmet.

Összegezve, skizofrénia és bipoláris mánia megbetegedésekben a hatósági elvárásokat túl is teljesítve indikációként három konkluzív Fázis III klinikai vizsgálat és további tucatnyi eredményes kiegészítő vizsgálat állt rendelkezésre. Ezeket az Egyesült Államokban, Európában, a Független Államok Közössége különböző országaiban, Indiában és néhány távol-keleti országban végeztük el. Ezek eredményeként 2015 szeptember 17-én az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) engedélyezte a cariprazine forgalomba hozatalát skizofrénia és bipoláris mánia indikációkban, Dr. Mitchell Mathis, az FDA Gyógyszerértékelő és Kutató Központ pszichiátriai termékeket értékelő részlegének igazgatója következő kommentjével:

„A skizofrénia és a bipoláris megbetegedés is munkaképtelenséghez vezethet és jelentősen befolyásolhatja a mindennapi tevékenységek kivitelezési képességét. Fontos, hogy a mentális betegségekben szenvedő betegek számára számos különböző kezelési alternatíva legyen elérhető, ami lehetőséget ad a beteg egyéni szükségleteinek megfelelő, személyre szabott kezelési terv kialakítására.”

Beszédesek az engedélyeztetési dokumentáció számai, amelyek az összes cariprazine-nal kapcsolatos adatot tartalmazta: a kérelem benyújtásáig 42 klinikai vizsgálat fejlődött be 4 kontinens 26 országának 1.200 vizsgálóhelyén, több mint 9.300 beteg és vizsgálati alany bevonásával, amely 43.2 GByte méretű törzskönyvezési anyagot; 4.479 dokumentumot; 1.184.043 lapot; 2.552.745 hivatkozást foglalt magában.

A klinikai fejlesztés innen három szálon futott tovább: további országcsoportokra az eltérő hatósági igényeknek megfelelő – legtöbbször esetben további klinikai vizsgálatokat jelentő – kiterjesztése; az indikációk kibővítése; és post-approval commitment-ek teljesítése – ez utóbbiak ritkább mellékhatások feltárását és hosszútávú hatásosság igazolását jelentik elsősorban.

GYÓGYSZERPIACI BEVEZETÉSEK ÉS ENGEDÉLYEZTETÉS UTÁNI TEVÉKENYSÉGEK

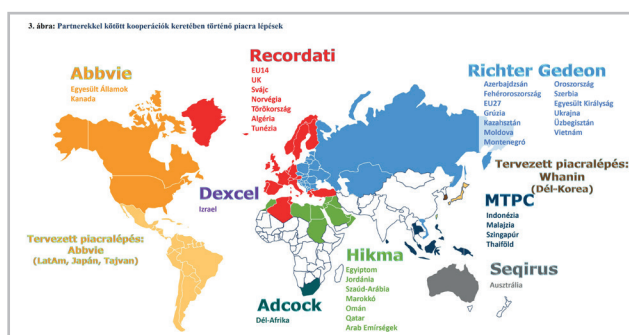
Időhorizontját tekintve a különböző indikációk és az országok közötti eltérő engedélyeztetési folyamat miatt a fejlesztési és piaci bevezetési szakaszok között jelentős átfedés van. Miközben a klinikai vizsgálatok folytatódtak, 2017-ben az Európai Gyógyszerügyi Ügynökség (EMA) centralizált (az összes Európai Unió országában) forgalomba hozatali engedélyt adott skizofrénia indikációban. Az időbeli eltérés egyben mutatja a különböző hatóságok eltérő engedélyezési mechanizmusát is. Az EMA a rövid és hosszú távú hatásosságra is kért az engedélyezési dokumentumban adatokat, emiatt egy 2 éves kezelési időtartamot is lefedő vizsgálatot be kellett fejezni és ki kellett értékelni. Ezzel szemben az Egyesült Államokban a hosszú távú, krónikus adagolási adatokat ún. postapproval commitment-ként kellett benyújtani.

Ahogy a fentiekben utaltunk rá a Richter post-hoc elemzése a cariprazine potenciális klinikai előnyeire világított rá, amelyek további indikációk létjogosultságát is megalapozták. A bipoláris depresszióban szenvedő betegeken végzett további három Fázis III vizsgálat pozitív kimenetel alapján az FDA 2019-ben ebben a megbetegedésben is megadta a forgalomba hozatali engedélyt. Ugyanakkor a standardjának megfelelően további hosszú távú vizsgálatokat kért post-approval commitment-ként.

Az ezt követő lépés az indikáció bővítés terén a major depresszióban szenvedő betegek számára add-on – más antidepresszívumokkal együttes alkalmazás – elv alapján történő hatásosság igazolás. A megfelelő dózis, kezelési időtartam és elsődleges végpont eldöntése jelentették a legnagyobb kihívást a Richter, az időben történő betegbevonás az amerikai partner számára. Itt öt klinikai vizsgálat integrált adatait nyújtottuk be és a szokásos értékelési fázis után 2022 decemberében kaptuk meg az FDA engedélyt.

Közben a már meglévő adatokat felhasználva, sok esetben kiegészítve a világ 5 kontinensén, a cikk írásakor 61 országban nemzeti engedélyekkel folyamatosan lépünk piacra partnerekkel kötött kooperációk keretében. A partneri kapcsolatok tehát tovább bővültek, természetesen ezen esetekben törzskönyvezési és marketing jelleg domborodik ki, amellett, hogy a felmerülő szakmai kérdésekre rendszer-

es orvostudományi támogatást nyújtunk és az új adatokat folyamatosan szolgáltatjuk. Itt lép be a Richter egy új feladatköre. Global holder-ként – azaz világszerte – az összes folyamatosan bővülő klinikai adatot, kiemelt hangsúllyal a gyógyszerbiztonságra és a mellékhatásokra, elemeznünk és a partnerek számára biztosítani kell. Emellett több nemzeti hatóság engedélyezés utáni klinikai vizsgálatokat is kér, amelyek jelentős része már folyamatban van.



3. ábra
Partnerekkel kötött kooperációk keretében történő piacra lépések
(forrás: saját szerkesztés)

Egy új gyógyszer nemzetközi szakmai visszhangja nagy jelentőségű, mert a tudományos elismerés mellett objektív adatokkal szolgál a marketing, a promóció számára is. A számok itt is beszédesek:

A nemzetközi publikációk száma bőven 100 felett van, többek között olyan magas reputációjú újságokban, mint a Lancet, továbbá több mint 400 poszter és több mint 700 szóbeli előadás kiemelt nemzetközi rendezvényeken szintén jól érzékelteti a fogadtatást.

Azonban a betegek a legfontosabbak: a készítmény a leggyorsabban növekvő orális antipszichotikum az Egyesült Államokban és 2019-es évben alapján – 174. helyen – bekerült a világ 200 legkeresettebb gyógyszere közé, 2021-ben pedig az első százba. Csak az USA-ban a 2016 márciusi piaci bevezetés óta több mint 620.000 beteget kezeltek vele és több mint 4 millió felírás történt.

A CARIPRAZINE FEJLESZTÉS DINAMIKUS SIKER TÉNYEZŐI

A cariprazine esetében a sikeres gyógyszerfejlesztési (clinical drug development) folyamatnak számos olyan tényezője is volt, amely az ezt részletesen tárgyaló legjobb kézikönyvekben is figyelmen kívül maradnak [11]. A sikerhez a fejlesztési erőfeszítések összeadódása, az esélyeket javító döntések, a program véghezvitelét fenyegető akadályokon való átjutás és inspirált teamek is szükségesek. A cariprazine fejlesztési folyamatában a siker dinamikus tényezői a következők voltak:

- Egy amerikai közepes méretű gyógyszerceggel úttörő antipszichotikum jelölt keresése és egy magyar székhelyű közepes méretű gyógyszerceggel amerikai fejlesztési

partner keresése a 2000-es évekre sikeresen találtakozott. Az USA-ban a 2000-es évek elejére a Forest élenjáró fejlesztési, engedélyeztetési és piacra viteli tapasztalatokat szerzett a pszichiátria területén, a Richter kutatói pedig a 2000-es évek elejére szintetizáltak egy világszínvonalú új gyógyszerjelöltet. A Forest partneres kutatás-fejlesztési tevékenysége csak egy rövid időablakban, 2000-2010 között volt expanziós szakaszban, és kivételes fejleménynek tekinthető, hogy az ekkor kiválasztott 3-4 projektjük egyike épp a cariprazine lett.

- A klinikai fejlesztés kollaboratív volt. A Foresttel a kapcsolat kiegyensúlyozottabb, a kommunikáció sokkal zökkenőmentesebb volt, és a cégek kulturális távolság is sokkal könnyebben áthidalható volt, mintha egy ún. Big Pharma cég lett volna a Richter partnere. A Forest fejlesztési tapasztalata és pénzügyi hozzájárulása nélkülözhetetlennek bizonyult, de kulcsfontosságúak voltak a Richter financiai és orvostudományi hozzájárulásai is (sőt, még a Richter japán együttműködésének köszönhető klinikai vizsgálati adatok is).
- Ahhoz, hogy a cariprazine klinikai fejlesztése sikeresen teljesítse a hatósági elvárásokat, túljusson a fejlesztési buktatókon, olyan további hajtóerőkre is szükség volt (dynamic success factors), mint

- az adatvezérelt flexibilitás: a már meglévő klinikai adatok gyors elemzésének azonnali adaptációja a klinikai fejlesztési tervbe. Jelen esetben ennek köszönhetően egyrészt olyan beteg alcsoportokat tudtunk azonosítani, ahol a kielégítetlen orvosi igény a legmarkánsabb, másrészt olyan információkat gyűjtöttünk, amelyek az indikációbővítés helyes megválasztásához nélkülözhetetlenek voltak.
- a közös tapasztalatgyűjtés, tanulás, információáramlás és -megosztás a partner céggel, melynek révén a fentiek jelentőségét meg tudtuk vitatni velük, és így a közös gondolkodás részévé vált a koncepció. Ugyanakkor a Richternek négy kontinensen végzett klinikai vizsgálatok operatív kivitelezésében minimális tapasztalata volt, az amerikai cég logisztikai tapasztalatait ezen kooperáció révén maximálisan hasznosítani tudtuk. (A partnerkapcsolat ilyen értelmű magasabb szintje.)
- a csapat flow a rendkívüli feladatok teljesítésében; a felfedezési „flow” [12] ugyan az egyének sajátja, de a felfedezési flow egyidejű csoportos jelentkezése nélkül például nem magyarázható a kontinensnyi távolságban működő fejlesztői csapatok egymást inspiráló tevékenysége, vagy az, hogy a részleteiben fentebb kifejtett 43.2 GByte méretű cariprazine törzskönyvezési anyagot, a Forest stábjában 2012 novemberében a tengerparti árvíz miatt a cég székhelyére be nem jutva tudta beadásra véglegesíteni.
- a kártartás és elkötelezettség, amely révén a rizikó/haszon és költség/haszon elvek figyelembevételével a magas valószínűséggel pozitív kimenetelű fejlesztési projekteket az akadályok ellenére meg tudtuk valósítani.

- a kreativitás a lehetőségek feltárásában, értékelésében (lásd pl. indikáció és dózis választás) és a buktatók átlépésében (lásd pl. FDA CRL utáni újratörzskönyvezés)

ÖSSZEGZÉS ÉS KONKLÚZIÓK

Ahhoz, hogy egy originális fejlesztésű molekula blockbuster készítménnyé váljon a kiküzdött szerencse mellett folyamatosan kivételes teljesítmények szükségesek a potenciális gyógyszerfelfedezési (drug discovery), klinikai fejlesztési (drug development) és piaci értékesítési (commercial performance) szakaszainak mindegyikében. Ezen szakaszok időbeli lehetőségei folyamatosan változnak, alakulnak: egy későbbi/korábbi felfedezés; párhuzamosan hány hasonló gyógyszerfejlesztés fut, a piaci telítettség mértéke, a többi gyógyszerkészítmény szabadalmi helyzete. Jelen esetben a gyógyszer kutatási/felfedezési szakaszában a cariprazine hatásmechanizmusának átütő újdonsága a már piacon levő gyógyszerekhez képest volt az a feltétel, amely lehetőséget adott a későbbi stádiumok sikeréhez.

A sikerhez azonban elengedhetetlen volt előbb két közepeméretű gyógyszervállalat – a magyar Richter és az amerikai Forest – 2000-es évek eleji fejlesztési partner keresési, illetve gyógyszerjelölt keresési időablakainak átfedése, majd a partnerségben véghez vitt magas színvonalú fejlesztési tevékenység, egy minden megpróbáltatást kiálló együttműködés, és abban a fejlesztés dinamikus hajtóerőinek érvényesülése is.

Zárógondolatként felmerül a kérdés: van-e reális esélye ennek a világszínvonalú, Magyarországon egyedülálló eredménynek a megismétlésére? Több szempontot is figyelembe kell venni ennél a felvetésnél. Az egyik az eddigi tapasztalatok alapján a megfelelő időzítés úgy tudományos, mint piaci szempontból (jelentkezik kielégítetlen orvosi igény olyan területen, amelyen a Richternek tapasztalata van és a konkurens gyógyszeripari fejlesztésekhez képest milyen minőségbeli és időbeli előny várható). Emellett az alapvető követelmény, hogy egy tökeerős, lehetőleg amerikai partnerrel hasonló jellegű kooperációt sikerüljön kialakítani, ez a megismételhetőség sine qua non-jaként jelentkezik. Az eddigi richteres tapasztalatok kamatoztatása hasonló orvostudományi terápiás területen egy jövőbeni siker esélyét nagymértékben fokozhatják, mert a különböző területeken felhalmozott orvosszakmai tudás, a kialakult flexibilis gondolkodásmód, a kiépített nemzetközi kapcsolatrendszerek mind hasznosíthatók. Összefoglalva a cég emberekben rejlő értékének hasznosításáról beszélünk. A Richterben megszerzett neuropszichiátriai originális klinikai fejlesztési tudás megőrzése, továbbfejlesztése megbízható alapot ad a megismételhetőség esélyének fokozására.

Ehhez kapcsolódó, de részben független esélyt fokozó lehetőség, hogy az alulról felfelé építkezés – azaz állatkísérletes eredmények translációja a klinikai állapot javítására – mellett a meglévő hatalmas számú kezelt esetről a fejlesztés majd a gyakorlatban való alkalmazás közben gyűjtött adatokat egy új, hasonló projektbe be lehet építeni,

az a reverse translation elvét lehet alkalmazni. Ez a preklinikai eredmények validitási korlátait kiküszöböli és a klinikai fejlesztés számos buktatójának valószínűségét nagymértékben csökkenti.

A bevezetőben említett Pliva cég életútja egy figyelmeztető példa: a cégnek nem sikerült sem financiálisan, sem szakmailag megragadni a helyzeti előnyüket és felvásárlásra került. De van pozitív példa: a Lundbeck dán gyógyszervállalat éppen a pszichiátria területén kétszer is kamatoztatta azt a szakmai előnyt és pénzügyileg megerősödött helyzetet, amit a citalopram molekulája amerikai piacra vitelének köszönhetett. Mégpedig kétféleképpen is. Először a citalopram követő molekula, az escitalopram sikeres amerikai fejlesztésével és piaci bevezetésével (amelyekben, hogy hogy nem, a Forest volt az amerikai partnere), majd egy évtizeddel később egy új típusú antipszichotikum, a brexiprazole partneres fejlesztésével (amely jelenleg a cariprazine – szintén blockbuster, de kevésbé sikeres – versenytársa).

A Richter középtávú perspektíváit alapvetően meghatározza az, hogy hogyan alakul az együttműködése az Abbvie-vel, amely felvásárlóként 2020-ban lépett a Forest és az Allergan örökébe, és a világ egyik legnagyobb gyógyszervállalataként vált a partnerünké. Az Abbvie kezdettől elkötelezte magát a Vraylarban rejlő potenciál kiaknázására. Ennek érdekében nemcsak a promóciós hálózat fejlesztését vállalta, hanem a Vraylar meglevő indikációinak a major depressziós indikációval történő bővítéséhez szükséges, rá háruló fejlesztési tevékenységet és befektetéseket is. 2023 elején pedig már arról adhatott számot, hogy a „Richterrel együttműködésben fejlesztett Vraylar” megkapta az engedélyt az indikációk bővítésére és tovább emelkedett az elérhető csúcs árbevételére vonatkozó várakozások [13].

A hosszabb távú kilátások szempontjából viszont talán az bizonyul majd a legfontosabb fejleménynek, hogy a Richter és az Abbvie 2022 tavaszán bejelentette, hogy együttműködési szerződést kötött újabb antipszichotikumok fejlesztésére és piacra vitelére [14]. Ezzel a Richter kinyitotta az ajtót a cariprazine sikerének megisméltése előtt. Mindent meg kell tenni, hogy az ajtón be tudjunk lépni.

Köszönet: Írásunkat a cariprazine évtizedes nemzetközi fejlesztési folyamatát sikerre vivő, a nehézségeket közös erőfeszítésekkel leküzdő Forest Laboratories és Richter Gedeon Nyrt. teameknek ajánljuk, köszönettel áldozatos és kreatív munkájukért.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Laszlovszky I, Barabássy Á, Németh Gy: Cariprazine, a Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy and Safety, *Advances in Therapy*, 2021; <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01797-5>
- [2] Spilker B: *Guide to Clinical Trials*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pennsylvania, 1996; ISBN: 0-88167-767-1, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90115-i](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90115-i)
- [3] Németh Gy: Some theoretical and practical aspects of the disturbances of consciousness with special reference to akinetic mutism, *Functional Neurology*, 1988; 3:(1) pp. 9
- [4] Kiss B, Krámos B, Laszlovszky I: Potential Mechanisms for Why Not All Antipsychotics Are Able to Occupy Dopamine D3 Receptors in the Brain in vivo. *Frontiers in Psychiatry*, 13:785592. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.785592>, 2022
- [5] Németh Gy, Laszlovszky I, Czobor P et al: Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, *Lancet*, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30060-0), 2017
- [6] Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*. 2020 Mar 3;323(9):844-853. doi: 10.1001/jama.2020.1166
- [7] *Clinical Development Success Rates 2006-2015 - BIO, Biomedtracker, Amplion 2016.pdf*, 2022. december 13. <https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf> (megtekintve 2023.01.22.)
- [8] Gedeon Richter: The incidence of side effects decreased over time with cariprazine (infodesk.com), 2022. december 13.
- [9] Carpenter D: Gatekeeping and the FDA's Role in Human Subjects Protection, *AMA Journal of Ethics*, 2004; <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2004.6.11.msoc1-0411>
- [10] Nakamura T, Kubota T, Iwakaji A et al.: Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment), *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 2016: 10 Pages 327-338 [https://doi.org/10.2147/dddt.s95100Spilker B: Guide to Clinical Trials, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pennsylvania, 1996, ISBN: 0-88167-767-1, https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90115-i](https://doi.org/10.2147/dddt.s95100Spilker B: Guide to Clinical Trials, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pennsylvania, 1996, ISBN: 0-88167-767-1, https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90115-i)
- [11] Sauber C, Sfera D: *The Comprehensive Guide To Clinical Research: A Practical Handbook For Gaining Insight Into The Clinical Research Industry*, Independently published, United States, 2019, ISBN: 1090349521
- [12] Csíkszentmihályi M: *Creativity: Flow and the Psychology of Discovery and Invention* [Kreativitás. A flow és a felfedezés, avagy a találékonyág pszichológiája], Akadémia Kiadó 2021., Budapest, ISBN: 9789630587464 (Hungarian)
- [13] Az Abbvie 2023 elején a J.P. Morgan Healthcare konferencián tartott vállalati prezentációjában már 5 Mrd dollárra emelte a Vraylar peak sales várakozását 2027-re (<https://investors.abbvie.com/presentations>, megtekintve: 2023. 01. 10.)
- [14] https://www.gedeonrichter.com/-/media/sites/hq/documents/investors/announcements/2022/20220311_bus_cariprazine_abbvie/rch220311er02h.pdf, (megtekintve 2023.01.22.)

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Németh György a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett orvosi diplomát majd az egyetem Ideg-Elmegyógyászati és Idegsebészeti Klinikáján szerzett neurológiai szakvizsgát. Az 1980-as években több évet töltött tudományos ösztöndíjakkal Németországban, Svédországban és az Amerikai Egyesült Államokban. 1991-ben szerezte meg az MTA kandidátusi fokozatát. Az 1990-es években a Knoll AG-nál, majd a Bayer AG-nál dolgozott globális orvostudományi stratégiai igazgatóként. Külföldi munkássága alatt többek között két originális gyógyszer molekula fejlesztését irányította: a sibutamint az obesitás területén, a verapamil-trandolapril a hipertónia kombinációs kezelésére, továbbá az adalimumab klinikai fejlesztési stratégiáját alakította ki. Rendszeresen oktat a Semmelweis Egyetemen, a Szentágotthai János Doktori Iskola témavezetője, a Heidelbergi Egyetem vendégprofesszora.

2010-ben alapító tagja volt a Magyar Személy-

re Szabott Medicina Társaságnak, melynek azóta is az elnöke. Az Európai Bizottság égisze által létrehozott International Consortium Personalized Medicine-ben koordináló szerepet tölt be, a European Personalized Medicine Association-ben is képviseli hazánkat. 2002-ben csatlakozott a Richterhez, ahol 2005 és 2020 között orvostudományi igazgatóként, 2021-től az újonnan létrehozott neuropszichiátriai globális portfólió vezetőjeként látja el feladatait. Döntő szerepe volt a cariprazine nevű első magyar originális gyógyszer orvostudományi kutatási-fejlesztési stratégiájának kialakításában. Dr. Németh György munkássága az innovatív gyógyszerfejlesztés mellett a személyre szabott egészségügyi ellátásra és a digitalizáció implementálására fókuszál, 146 publikáció, 5 könyvrészlet, 8 szabadalom kötődik nevéhez.



Dr. Gulácsi Gábor a Richter Gedeon Nyrt.-ben gazdasági tanácsadó, 2000 február és 2022 április között a Társaság gazdasági vezérigazgató-helyettese. A budapesti közgazdasági egyetem pénzügy szakirányának elvégzése után ugyanott szerzett doktori címet. Pályafutását közgazdasági kutatóként kezdte a Tervgazdasági Intézetben. 1988-tól különböző gazdaságirányító szerveknél dolgozott. 1990-től 1996-ig helyettes államtitkár előbb az Ipari és Kereskedelmi Minisztériumban, majd a Gazdasági Minisztériumban. 1996-1998 között a Pénzintézet Központban, ezt követően a Pannonplast Rt-

ben töltött be hitelezési, illetve controlling igazgatói posztot. 1998-tól 2000-ig a Gazdasági Minisztérium közigazgatási államtitkára.

Publikációs tevékenysége mintegy 40 folyóirat-cikket és könyvfejezetet tesz ki. A '80-es években regionális fejlesztési és adózási témakörökben, a '90-es években iparpolitikai és vállalkozás fejlesztési ügyekben, míg a 2000-es években vállalatirányítási kérdésekben publikált.