

GYÓGYSZEREINK 45. 13–16. 1995

*Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest*

## KLINIKAI VIZSGÁLATOK ENGEDÉLYEZÉSE AZ ORSZÁGOS GYÓGYSZERÉSZETI INTÉZETBEN\*

BORVENDÉG JÁNOS DR., EGGENHOFER JUDIT DR., HEINRICH GYÖRGY

*A szerzők a Magyarországon végzett klinikai vizsgálatok engedélyezésének előírásait ismertetik. Részletesen tárgyalják a klinikai vizsgálatok felosztását a gyógyszer kifejlesztés folyamatának megfelelően, a vizsgálat célja és a vizsgálati elrendezés alapján. Felsorolják az engedélyezéshez szükséges dokumentációt, illetve annak értékelési szempontjait. Végül érintik a vizsgálatok etikai problémáit is.*

Magyarországon emberen végzendő gyógyszer-vizsgálat engedélyezése *kizárólagosan* az Országos Gyógyszerészeti Intézet (továbbiakban OGYI) jogköre, melynek gyakorlása a 13/1987. (VIII. 19.) Eü. M. számú rendelet és ennek végrehajtási utasítása (10/1987/Eü.K. 17.), illetve a 11/1987. (VIII. 19.) Eü. M. számú rendelet alapján történik.

Az *OGYI feladatkör*e annak meghatározása is, hogy a hazai törzskönyvezéshez mikor és milyen klinikai vizsgálat végzése szükséges, illetve hogy az engedélyezéshez milyen dokumentációt kell benyújtani.

A klinikai vizsgálatokat etikai szempontból az ETT Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottsága a Klinikai Farmakológiai Albizottság segítségével értékeli.

### *I. A klinikai vizsgálatok típusai*

Az emberen végzett gyógyszervizsgálatok felosztása, osztályozása különböző szempontok alapján történhet.

Szélesebb értelemben a klinikai vizsgálatok célja vagy egy kifejlesztés alatt álló készítmény, ún. potenciális gyógyszer törzskönyvezhetősége, vagy egy, már bevezetett gyógyszerre vonatkozóan további, „tudományos” információ szerzése

1.1. A vizsgálatok csoportosítása a *gyógyszer kifejlesztés folyamatának megfelelően* I–II–III. és IV. fázis megjelöléssel történhet.

Az *I. fázisú vizsgálat* egyszeri és ismételt adás során végzett tolerabilitási és farmakokinetikai vizsgálat, melyben ha lehetőség van rá, célszerű farmakodinámiai vizsgálatokat is végezni. Az I. fázisú vizsgálatok rendszerint egészséges önkénteseken történnek. Kivételt képeznek például a citosztatikumok, ahol a vizsgálati anyag speciális toxicitása miatt nem etikus egészséges egyéneket a vizsgálatba bevonni.

A vizsgálatban résztvevő személyek száma 20–25 18 év feletti egyén. A vizsgálatokat célszerű férfiakon végezni, kivéve azokat az eseteket, amikor a gyógyszer elsősorban nőknél kerül majd alkalmazásra, vagy felmerül annak gyanúja, hogy a készítmény tolerálhatósága, farmakokinetikája nemi eltérést mutat. Ez utóbbi esetben mindkét nembe egyének bevonandók.

Az I. fázisú vizsgálatok kiemelkedően fontos célja annak a legmagasabb dózishoz megkeresése, amelyet az önkéntesek jelentősebb mellékhatások (klinikai tünetek, laboratóriumi vizsgálatok, elektrofiziológiai vizsgálatok stb.) nélkül elviselnek, tolerálnak. Ebben a fázisban kerül sor farmakokinetikai vizsgálatok végzésére. Célszerű a vizsgálati anyagot két dózisban adni annak megállapítására, hogy az anyag felszívódásának mértéke legalábbis az alkalmazott dózistartományban arányos-e a beadott dózissal.

A farmakokinetikai vizsgálatokat itt nem kívánjuk részletezni. A legfontosabb meghatározandó vizsgálati paraméterek:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC, plazma felezési idő, eliminációs felezési idő, inváziós konstans, eliminációs konstans, megoszlási térfogat stb.

Az ismételt dózisú vizsgálatok időtartama 7–10 nap. Célja annak vizsgálata, hogy az anyag ismételt adva hogyan tolerálható, milyen farmakokinetikai sajátosságokkal rendelkezik, esetleg kumulálódik-e.

Az I. fázisú vizsgálatok értékelhető eredményeinek birtokában tervezhető meg a II. fázisú vizsgálat

A *II. fázisú vizsgálat* célja annak megállapítása, hogy a vizsgálati anyag az I. fázisú vizsgálat alapján tolerálható dózistartományban mutat-e terápiás effektust a farmakológiai hatásai alapján megjelölt betegségekben, illetve most már betegeken alkalmazva milyen mellékhatásokat okoz.

A vizsgálatban résztvevők száma: 100–200 fő.

A II. fázisú vizsgálatokat célszerű két alfázisra – II-a és II-b vizsgálatokra felosztani. A II-a vizsgálat úgynevezett exploratív vizsgálat, a II-b részben exploratív, de már konfirmatív vizsgálat is lehet

\*A szerkesztőbizottság felkérésére írt tanulmány

A II. fázisú vizsgálatok eredményei határozzák meg, hogy a készítmény gyógyszerre fejleszthető-e, illetve melyik az a gyógyszerforma, ami a klinikai vizsgálatok befejeztével törzskönyvezhető.

A III. fázisú vizsgálatok zömében konfirmatív vizsgálatok, céljuk a II. fázisban észlelt terápiás hatás nagyszámú betegen megfelelően kontrollált vizsgálatokban történő igazolása. Résztevők száma a betegség gyakoriságától függően több ezer is lehet.

Ebben a fázisban kerül sor speciális betegcsoportokon történő vizsgálatokra (idős betegeken, beszűkült vese- vagy májfunkciókkal élő betegeken). A III. fázisú vizsgálatokban kerül sor az úgynevezett interakciós vizsgálatokra is, különösen akkor, ha ezt valamely megfigyelés indokoltá teszi (pl. citochrom P-450 rendszerre kifejtett hatás, jelentős plazmafehérjéhez történő kötődés stb.)

A III. fázisú vizsgálatok sikeres lezárása után kérheti az előállító a gyógyszerkészítmény törzskönyvezését és forgalombahozatali engedélyének kiadását.

Beszélhetünk még úgynevezett IV. fázisú vizsgálatról is. Ennek célja lehet egyszerűen a készítmény megismertetése a felhasználókkal, azaz promóciós vizsgálat. Célja lehet a gyógyszer okozta mellékhatások megfigyelése, további interakciós vizsgálatok stb. Amennyiben a vizsgálat célja indikációbővítés a vizsgálat nem minősülhet IV. fázisúnak, hanem II-III. fázisú vizsgálat. (Más kérdés, hogy ebben az esetben a vizsgálatok engedélyezése gyorsabb, hiszen a készítmény biztonságos alkalmazhatóságára már számos információval rendelkezünk.)

1.2. A vizsgálat célját tekintve beszélhetünk terápiás vizsgálatokról, gyógyszer mellékhatást feltáró, interakciós vizsgálatokról, farmakokinetikai és metabolizmus vizsgálatokról, bioegyenértékűségi, biohasznosulási, terápiás egyenértékűségi vizsgálatokról stb.

1.3. A vizsgálati elrendezést figyelembe véve megkülönböztetünk kontrollált és nem kontrollált vizsgálatot. A kontrollált vizsgálat azt jelenti, hogy a vizsgálati szerrel elért eredményeket mindig valamely más, ismert gyógyszerrel vagy hatóanyaggal nem tartalmazó placeboval kapott eredményekhez hasonlítják. E vizsgálatoknál fontos, hogy a kialakított csoportok a diagnózist, annak súlyossági fokát a betegség lefolyását tekintve homogének legyenek és betegek csoportba sorolása véletlenszerűen (random) történjen.

A vizsgálati eredmények objektivitását növeli, ha a vizsgálat ún. kettős-vak elrendezésű. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálatban alkalmazásra kerülő készítményeket – vizsgálati készítmény, referens készítmény,

placebó – kódolva kapják mind a vizsgálok, mind a vizsgálati egyének. A kód megfejtése sem az orvos, sem a beteg számára nem ismert. Egyszeri-vak vizsgálati elrendezésben csupán a beteg nem ismeri a kód megfejtését.

Magyarországon valamennyi – a fentiekben felsorolt – klinikai vizsgálat elvégezhető.

## 2. Az engedélyezéshez szükséges dokumentációk

A vizsgálati engedélyt kérelmezőnek az alábbi dokumentációkat kell az OGYI-nak benyújtania.

### 2.1. Érvanyag

2.1.1. I. fázisú vizsgálat engedélyezéséhez részletes preklinikai -farmakológiai, toxikológiai, farmakokinetikai – dokumentáció benyújtása szükséges. II. és III. fázisú vizsgálati kérelemhez csatolni kell a már rendelkezésre álló klinikai eredményeket is (I., illetve II. fázisú vizsgálati jelentést).

2.1.2. Investigator's Brochure (Összefoglaló a vizsgálok részére)

Ez a dokumentáció összefoglalja mindazt a fontos ismeretanyagot, amit a vizsgálonak és a hatóságnak a vizsgálati szerrel tudnia kell. Ez a dokumentáció lényegében valamennyi fontos adatát tartalmazza a szernek (kémia, farmakológia, toxikológia, klinikai adatok stb.). Minden vizsgálati kérelemhez benyújtandó

### 2.2. Vizsgálati terv

Ma már tudományos igényű klinikai vizsgálat megfelelően elkészített vizsgálati terv (protokoll) nélkül nem képzelhető el.

A vizsgálati tervnek tartalmaznia kell a vizsgálat célját, a vizsgálatba bevont betegek számát és életkorát, a vizsgálatban való részvétel, illetve kizárás pontos kritériumait, az alkalmazandó dózisokat, a kezelés időtartamát, a dóziszváltoztatás lehetőségeit, mértékét. Egyéb gyógyszerek alkalmazásának lehetőségét. A vizsgálati paramétereket, az ellenőrző vizsgálatok időpontját, az eredmények értékelésére alkalmazott módszereket, a hatásosság kritériumait, az esetleges gyógyszer mellékhatások rögzítésének, jelentésének módját. Magyarországon szükséges a klinikai vizsgálatokban észlelt súlyos vagy nem ismert mellékhatások, azaz Investigator's Brochure-ben nem szereplő mellékhatások jelentése közvetlenül az OGYI-nak is. A klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatások bejelentéséről az OGYI irányelvet (OGYI-P-51-1993.) jelentetett meg. A vizsgálatok lezárásának várható időpontját. Végül a vizsgálatok helyét, a vizsgálatokért felelős vizsgálok nevét, aláírását.

### 2.3. Egyedi adatlap (Case Report Form, CRF)

Az egyedi adatlap a protokoll tükörképe. Szerkesztésénél gondosan figyelni kell arra, hogy kezelése egyszerű legyen, ugyanakkor alkalmas legyen az adatok számítógépes feldolgozására

### 2.4. A betegek felvilágosítására szolgáló szövegtervezet

Ennek a szövegnek minden esetben magyar nyelvűnek kell lennie (külföldi cég által kért vizsgálat esetén is). Nyelvezete legyen egyszerű, világos, nem szakember számára is érthető. A szöveg foglalja össze röviden a vizsgálat lényegét. Mutasson rá (kerülve a túlzó kifejezéseket) a vizsgálatban való részvétel várható előnyeire, de ugyanakkor a várható kényelmetlenségekre, illetve veszélyekre is. Amennyiben a vizsgálatban placebo alkalmazására is sor kerül, erről is fel kell világosítani a beteget.

### 2.5. Beleegyező nyilatkozat magyar nyelven

Az egészségügyi miniszter 13/1987. (VIII. 19.) Eü. M. számú rendelet mellékletének figyelembevételével kell benyújtani.

### 2.6. Kémiai és gyógyszerészeti dokumentáció. Vizsgálati minta

2.7. Az értékelés díja protokollonként 100 000 Ft. Ezt az összeget a dokumentáció értékelése előtt kell befizetni.

A vizsgálati kérelemhez csatolt fentiekben felsorolt dokumentációkat az OGYI szakemberei értékelik. Az értékelő munka kiterjed egyrészt arra, hogy minden szükséges, az OGYI által előírt dokumentáció benyújtásra került-e, másrészt ezen dokumentációk szakmai értékelésére is.

Ennek során értékelésre kerül az, hogy az érvanyag elegendő-e? A vizsgálati terv biztosítja-e a vizsgálati cél megvalósíthatóságát, az egyedi adatlap jól illeszkedik-e a vizsgálati tervhez, könnyen kezelhető-e. A vizsgálati egyének számára szerkesztett felvilágosító szöveg megfelel-e feladatának? Szükség esetén természetesen lehetőség van további dokumentációk bekérésére, illetve a felmerülő problémák megbeszélésén történő tisztázására.

A vizsgálati kérelmek, tervek etikai szempontból történő véleményezése az ETT feladata. Véleményezésre a Bizottsághoz a dokumentációt az OGYI juttatja el.

Amikor szakmai és etikai szempontból is megfelelő a vizsgálati kérelem, az OGYI kiadja a vizsgálati engedélyt külön-külön értesítve erről a vizsgá-

lóhely orvosigazgatóját, a vizsgálat vezetőjét és a főgyógyszerészt és természetesen a vizsgálat kérelmezőjét is.

Bár a GCP (Good Clinical Practice, Gyógyszer-vizsgálatok helyes klinikai gyakorlata) irányelveit Magyarországon rendelet nem írja elő, gyógyszer-törzskönyvezési célú vizsgálati jelentést 1994. január 1. óta az OGYI csak akkor fogad el, ha a vizsgálat a GCP szerint végezték.

Amennyiben a vizsgálatok során szükségessé válik a vizsgálati terv módosítása, úgy erről értesíteni kell az OGYI-t, illetve a változtatás megtételéhez az OGYI jóváhagyását kell kérni.

Az IV. fázisú vizsgálat nem engedélyköteles. Erről mégis célszerű az OGYI-t értesíteni, hiszen amennyiben az OGYI erről értesítést kap, illetőleg megkapja az alkalmazandó protokollt, úgy igazolást ad ki a beérkező vizsgálati anyag vámmentes kezelhetőségére vonatkozóan.

A jelenleg értékelési és engedélyezési rendszer két területen szorul javításra, illetőleg módosításra.

Az ETT Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (Klinikai Farmakológiai Albizottsága) összetételét és funkcióját tekintve a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően változtatásra szorul. A nemzetközi ajánlások szerint ugyanis az etikai bizottságok összetételüket tekintve többségben (50% + 1 fő) laikusokból kell, hogy álljanak (háziasszony, jogász, pap stb.).

Az etikai bizottságnak ismernie kell a vizsgálatot végző intézetet, azok munkatársait, a helyi problémákat, a vizsgálóhely szakmai felkészültségét, folyamatosan követnie kell etikai szempontból a vizsgálatokat. Amennyiben úgy látja, hogy az etikai normák sérülést szenvednek, úgy azonnal intézkednie kell. Foglalkoznia kell a vizsgálatok során észlelt mellékhatásokkal, adott esetben javasolnia kell a vizsgálatok leállítását, külön rendszert kell kidolgoznia a bizottság által felhasznált adatok, jegyzőkönyvek, javaslatok archiválására is.

Ma már Magyarországon számos regionális és helyi etikai bizottság működik annak ellenére, hogy működésüket, funkciójukat a gyógyszervizsgálatban jelenleg rendelet, vagy törvény nem szabályozza. Sürgősen ki kell dolgozni a jelenleg érvényben lévő miniszteri rendelet módosítását, meg kell határozni a helyi etikai bizottságok feladatkörét, jogkörét, az etikai bizottságba való beválasztás módját, működési elveit, funkcióját, az adatok archiválásának módját, a bizottságok akreditálásának módját, az OGYI, a lokális és a központi etikai bizottság kapcsolatrendszerét.

Nem egyértelműen tisztázott, illetőleg rendezett a vizsgálatokban résztvevők esetleges egészségkárosodása esetén a kártérítés módja. Az egészségügyi törvény ugyan kimondja, hogy a gyógyszer kipróbálásából keletkezett kárért a károsultat az állam kártalanítja. Ez azonban túl általános megfogalmazás, és a mai állami szervezeti struktúrát tekintve nehezen is értelmezhető, különös tekintettel, hogy a törvény megjelenése óta (1972!) magának az államnak, de a társadalombiztosításnak is a szerepe nagymértékben megváltozott, egymástól elkülönült.

A károsult mellett, aki az igényét az „állammal” szemben annál az egészségügyi szervnél, intézetnél érvényesítheti (hosszadalmas) per útján, amelynél a kárt okozó tevékenység (gyógyszer kipróbálás) történt, a jövőben a társadalombiztosítás is megjelenik majd, mint kárigénylő, követelve azoknak az egészségügyi és egyéb társadalombiztosítási szolgáltatásoknak (pl. járadék, rokkantsági nyugdíj) a részére történő megtérítését, amelyek a károsodás miatt merültek fel nála, mint általa fizetett összegek. A vizsgálatban résztvevő személyek esetén a kártérítés egyértelműen, és ennek minél gyorsabb rendezése nemcsak anyagi, de etikai kérdés is. De ugyanígy a vizsgálatot végző intézmény szempontjából is az a megnyugtató, ha a vizsgálatot kérő viseli a kár megtérítésének kockázatát. Ezért a vizsgálatokat csak külön kötött megfelelő felelősségbiztosítás mellett lenne szabad elvállalni, elvégezni, illetve engedélyezni.

#### *A vizsgálati engedély megadásának időtartama*

Az engedély megadásának időtartama probléma mentes esetben átlagosan 3 hónap. E látszólag hosszú időnek oka többek között az, hogy a központi etikai bizottság havonta csak egyszer ülésezik és amennyiben a kérelmező az etikai bizottság ülése előtt néhány héttel nyújtja be a szükséges dokumentumokat nyilván nem lesz elégséges idő arra, hogy az OGYI szakértői vagy az ETT szakértői a benyújtott dokumentumokat a soronkövetkező ülés előtt értékeljék. Ez esetben csupán csak a következő hónapi bizottsági ülés fog a kérelem elbírálásával foglalkozni. Miután az ETT Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (Klinikai Farmakológiai Albizottságának) véleményét az ETT elnöksége is ellenjegyzzi, figyelembevéve az adminisztrációra és a postázásra fordított időt is, könnyen belátható, hogy a 3 hónap nagyon szűkösen számított időt jelent.

Fentiekből látható, hogy a klinikai vizsgálati kérelem több olyan dokumentációt is tartalmaz, amelynek gondos, megfelelő összeállítás, szerkesztése nem könnyű feladat, de alapvetően meghatározza az értékelő munka hatékonyságát, gyorsaságát. Különösen új hatásmechanizmusú, új típusú gyógyszerek esetében célszerű – és erre mindig szakítunk időt – az OGYI szakembereivel a vizsgálati protokoll benyújtása előtt konzultálni. Így elkerülhetők az időt rabló levelezések és a nem ritkán félreértésekből adódó viták.

János Borvendég, Judit Eggenhofer,  
György Heinrich: *Authorization of clinical trials at the OGYI (National Institute of Pharmacy)*

Közlésre érkezett: 1995. január 10.  
Borvendég János dr., Budapest 5. Pf. 450. – 1372

### A HUMAN

Oltóanyagtermelő és Gyógyszergyártó Részvénytársaság  
felvételre keres

#### **gyógyszerismertető munkatársakat**

területi referens munkakörbe az alábbi földrajzi régiókban:

Borsod-Abaúj-Zemplén-Heves megye • Csongrád-Békés megye • Győr-Sopron-Komárom  
megye • Somogy-Tolna-Baranya megye • Veszprém-Fejér megye

#### **A munkakör ellátásának feltételei:**

orvosi vagy gyógyszerészeti diploma • gépjárművezetői engedély • jó kommunikációs készség.

A középfokú angol nyelvtudás előnyt jelent.

Szakmai önéletrajzát az alábbi címen várjuk:

**HUMAN RT. Gyógyszerismertető osztály**  
1107 Budapest, Szállás u. 5.