

GYÓGYSZEREINK 45. 6–12. 1995.

Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest

TOXIKOLÓGIAI, FARMAKOLÓGIAI ÉS KLINIKAI DOKUMENTÁCIÓK ÉRTÉKELÉSE AZ OGYI-BAN*

BORVENDÉG JÁNOS DR., EGGENHOFER JUDIT DR., ELEK SÁNDOR DR.

A szerzők különböző nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve összefoglalják az OGYI-hoz (Országos Gyógyszerészeti Intézet) törzskönyvezésre benyújtott gyógyszerkészítmények értékeléséhez szükséges toxikológiai, farmakológiai és klinikai dokumentációk főbb fejezeteit és az OGYI-ban kialakított gyógyszerértékelés gyakorlatát. A dolgozat nem tekinthető az OGYI hivatalos irányelvének, de mégis hasznos információt és segítséget nyújt mindazoknak, akik új gyógyszerkészítmények törzskönyvi anyagát kívánják összeállítani.

A törzskönyvezésre benyújtott gyógyszerek toxikológiai, farmakológiai és klinikai dokumentációinak értékelése 1991 óta jelentősen változott az OGYI-ban. Az értékelő munka döntő többségét ma az intézet szakértői végzik és csak kisebb részét az Intézet által felkért külső szakértők. Ezt a változtatást elsősorban az tette szükségessé, hogy olyan nagy mértékben megnőtt a törzskönyvezésre benyújtott új készítmények száma, hogy a dokumentációk értékelése külső szakértőkre támaszkodva már nem volt megoldható. Az értékelő munka színvonalának fejlesztését az is megkövetelte, hogy intézetünk tagja lett a Pharmaceutical Evaluation Report Scheme (PER) nevű nemzetközi – számos európai és Európán kívüli gyógyszer-törzskönyvező hatóságot tömörítő – együttműködésnek. (L. – Elek Sándor: „Gyógyszers mellékhatás-figyelés, -értékelés, -archiválás az OGYI-ban” c. e számban megjelent közleményét.) Az intézet belső szakértői munkáját kellett tehát erősítenünk, hogy az új kihívásoknak megfeleljünk. Ezért egyrészt szervezeti változtatásokat kellett végrehajtanunk az intézet felépítésében, másrészt növelni kellett egyes szakterületen dolgozó szakértőink számát.

Minden, intézetünkbe érkező (klinikai vizsgálati, törzskönyvezés iránti stb.) kérelem először az ún. Előértékelő osztályra kerül, ahol alakiság (azonosítható-e a benyújtó, aláírások stb.) és abból a szempontból értékelik, hogy előreláthatólag tartalmazza-e a szükséges adatokat (előértékelési kérelem) vagy dokumentációt, vizsgálati bizonylatokat, jelentéseket (értékelési fázis), azok tartalmától függetlenül. Az előértékelés megfelelő eredménye esetén a beadványt témakörönként részeire bontják (szükség esetén sokszorosítják) és a megfelelő témaköröket tartalmazó részek párhuzamosan kerülnek a Gyógyszerminőségi és gyártásellenőrző főosztályra, valamint az Orvosbiológiai

főosztály Értékelő, majd Kísérőirat-szerkesztő osztályaira.

Az Orvosbiológiai főosztályon belül ugyanis ún. Értékelő osztályt hoztunk létre, melynek fő feladatákként a dokumentációk értékelése mellett a biológiai-orvosi értékelő munka szervezését, összefogását jelöltük meg.

A 80-as években még lehetséges volt olyan szervezeti rendszerben dolgozni, amelyben egy vagy több előállító, egyetlen intézeti személyhez tartozott valamennyi termékével, amikor gyakorlatilag csupán ez a személy tartotta a közvetlen kapcsolatot az előállítóval és ő végezte a termék törzskönyvezését is. A 90-es években, amikor több száz előállítóval kerültünk kapcsolatba, ez a rendszer már nem volt tovább fenntartható.

Ezt a változást nemcsak az indokolta, hogy rohamosan növekedett a törzskönyvezésre benyújtott gyógyszerek száma, hanem az a körülmény is, hogy nyilvánvalóvá vált, hogy a különböző hatásmechanizmusú, indikációjú gyógyszerek értékelése magas szinten csak megfelelő szakértelem birtokában lehetséges. Az új intézeti rendszerben a törzskönyvezésre benyújtott gyógyszerek biológiai-orvosi dokumentációinak értékelése speciálisan képzett szakértők feladataivá vált.

Ennek megfelelően külön szakértő foglalkozik a központi idegrendszerre, szív és vérkeringésre, gyomor-béltraktusra ható szerekkel, antibiotikumokkal, antiasthmaticumokkal, cytostatikumokkal, véralvadásgátló szerekkel, hormonokkal stb.

Az értékelő munkát jelentősen elősegíti, ha a beküldött dokumentáció mennyisége, mélysége és összeállítása megfelel a nemzetközi követelményeknek és intézetünk elvárásainak, egyértelműen bizonyítja a készítmény terápiás alkalmazhatóságát, azaz hatásosságát és relatív ártalmatlanságát.

Az értékelő munkánk azzal kezdődik, hogy áttekinthetjük a készítmény legfontosabb jellemzőit, adatait,

*A szerkesztőbizottság felkérésére írt tanulmány.

aminek alapján eldönthető, hogy a beküldött dokumentáció elégséges-e a készítmény értékeléséhez, vagy sem. Az értékelés szempontjából igen fontos annak ismerete, hogy vajon alapvetően új készítményről, új hatásmechanizmusú hatóanyagról van-e szó, vagy besorolható valamely ismert gyógyszercsoportba, illetőleg ismert készítmény alternatívájának tekinthető.

Gyors és mégis kellő mélységű és spektrumú információt kaphatunk a készítményekről, ha a kérelmező megfelelően összeállított, úgynevezett „Expert Report”-ot, vagy ezzel ekvivalens termékismertetőt csatol a dokumentációhoz.

Ma a kérelmező általában „több lépcsőben” küldi meg Intézetünknek a gyógyszerkészítményére vonatkozó dokumentációkat. Így a kitöltött ún. I.K. (Indokoltági Kérelem) formanyomtatványhoz valamilyen rövidebb termékismertetőt csatol és további részletesebb, vagy speciális vizsgálati adatokat csupán ezen előzetes információ intézeti értékelése után, az Intézet kérésének, kívánságának megfelelően nyújtja be.

Lehetősége van azonban az előállítónak arra is, hogy „egy lépésben”, azaz már az első jelentkezésekor a teljes, vagy készítménynek megfelelő dokumentációt küldje meg Intézetünknek.

Mit tartunk „teljes” toxikológiai, farmakológiai és klinikai dokumentációnak?

Az alábbiakban vázoljuk e dokumentáció fontosabb fejezeteit.

1. Toxikológiai dokumentáció

- 1.1. Egyszeri dózisban adott hatóanyag toxicitási vizsgálata. (Akut toxicitási vizsgálat)
- 1.2. Ismételt dózisban adott hatóanyag toxicitási vizsgálata. (Szubakut toxicitási vizsgálat, krónikus toxicitási vizsgálatok)
- 1.3. Reprodukciós vizsgálatok
v. a reprodukzív funkció vizsgálatok (ún. Segment vizsgálatok) fertilitási, teratogenitási, peri-postnatalis vizsgálatok)
- 1.4. Mutagenitási vizsgálatok
- 1.5. Onkogen, cancerogen hatás vizsgálata
- 1.6. Egyéb vizsgálatok: pl. lokális tolerálhatóság

2. Farmakológiai dokumentáció

- 2.1. Fő farmakológiai hatás vizsgálata
- 2.2. Általános farmakológiai hatások vizsgálata
- 2.3. A hatásmechanizmus elemzése
- 2.4. Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

3. Farmakokinetikai és metabolizmus vizsgálatok

- 3.1. Egyszeri dózis alkalmazásával

- 3.2. Ismételt dózis alkalmazásával
- 3.3. Szerveletlét vizsgálata
- 3.4. Biotranszformáció vizsgálata
- 3.5. Egyéb vizsgálatok: pl. dependenciát kialakító hatás vizsgálata

4. Klinikai dokumentáció

- 4.1. Klinikai farmakológiai vizsgálatok (I a/I b. fázisú vizsgálatok)
 - 4.1.1. Tolerabilitási vizsgálat
 - 4.1.2. Kinetikai vizsgálat
 - 4.1.3. Farmakodinámiás vizsgálat
- 4.2. Klinikai terápiás vizsgálatok
 - 4.2.1. II a/II b. és III. fázisú vizsgálatok
 - 4.2.2. Forgalmahozatal utáni ún. postmarketing klinikai vizsgálatok (IV. fázisú vizsgálat)

5. Egyéb információk

Biohasznosulási, bioegyenértékűségi vizsgálatok

A „teljes” részletes dokumentáció benyújtása azonban nem szükséges minden esetben. Ezt csak abban az esetben kérjük, ha olyan „eredeti”, új kémiai hatóanyagot tartalmaz a készítmény amely:

- Magyarországon kerül először törzskönyvezésre, vagy
- törzskönyvezése külföldön már megtörtént, de három éven belül.

Három évnél régebben, de 10 éven belül törzskönyvezett készítmények esetében az előzőekben felsorolt fejezeteket tartalmazza ugyan a benyújtott dokumentáció, de elegendő a vizsgálatokat összefoglalók formájában közölni. Az összefoglalók tartalmazzák a vizsgálatok célját, az alkalmazott módszereket, az eredmények tényszerű felsorolását, a statisztikai módszereket és a vizsgáló értékelését.

Az összefoglalók olyan részletességgel tartalmazzák a vizsgálatokat, illetőleg azok eredményét, hogy azok a vizsgáló véleményezése nélkül is értékelhetőek legyenek.

Az összefoglaló megállapításainál legyen utalás a forrás dokumentációra (kötetszám, fejezet, oldalszám), hogy szükség esetén egy adott problémára vonatkozólag részletesebb információ is bekérhető legyen.

Az eredmények táblázatokban való összefoglalása, grafikai ábrázolása az értékelést segíti.

Tíz évnél régebben törzskönyvezett készítmények esetében elegendő a toxikológiai, farmakológiai adatok rövid összefoglalása. Meghatározó a klinikai hatásosság meggyőző bizonyítása, illetőleg a készítmény mellékhatásainak, interakciós hatásainak részletes elemzése.

Generikus készítmények esetében az intézet által kiadott irányelveknek megfelelően járunk el. (OGYI-P-09-1993.)

Amennyiben a készítmény egy Magyarországon már törzskönyvezett készítménnyel bizonyítottan egyenértékű, (a bizonyítás módját az említett OGYI-irányelv részletezi), úgy toxikológiai, farmakológiai sőt klinikai terápiás vizsgálat eredményeinek benyújtása az értékeléshez, illetőleg törzskönyvezéshez nem szükséges.

Problémát okozhat az a körülmény, ha a bioegyenértékűségi vizsgálatban alkalmazott referens készítmény Magyarországon nincs törzskönyvezve. Ilyen esetben, ha a referens készítmény valóban etalonnak (originális készítménynek) tekinthető továbbá, ha a hatóanyag (más készítményben) törzskönyvezett és ismert Magyarországon, úgy elegendő, ha a kérelmező a referens készítményre vonatkozó releváns klinikai közlemény(eket)-t csatol a bioegyenértékűséget bizonyító dokumentációhoz.

Amennyiben a gyógyszerkészítmény olyan hatóanyagot tartalmaz, aminek hatása, mellékhatásai, alkalmazhatósága jól ismertek, már 10 évnél régebben törzskönyvezett gyógyszerek hatóanyaga, kinetikai szempontból nem tartozik az ún. problematikus anyagok közé, úgy – amennyiben az előállító saját klinikai vizsgálat(ok) eredményével rendelkezik – törzskönyvezése abban az esetben is lehetséges, ha az előállító bioegyenértékűségi vizsgálatot nem végzett, új állatkísérletes toxikológiai, farmakológiai vizsgálati eredményt benyújtani nem tud.

Speciális klinikai dokumentáció benyújtása szükséges azokban az esetekben, ha

- a hatóanyag új só v. észter formájában kerül a készítménybe, de az eredeti hatóanyagot tartalmazó készítmény már törzskönyvezve, ill. forgalomban van;
- új indikáció megjelölése esetén;
- új alkalmazási mód esetén;
- új gyógyszerforma esetén;
- „szuprabiohasznosulást” mutató gyógyszer esetén.

Az indikáció bővítés kérelmét, klinikai, terápiás vizsgálatokkal kell alátámasztani, míg a többi esetben kinetikai vizsgálatokkal kell igazolni az új alkalmazási mód, gyógyszerforma, újsó v. észter alkalmazhatóságát.

A továbbiakban röviden az értékelő munkáról szólnunk: (szempontok az értékelő munkában).

Toxicológiai dokumentáció

A toxikológiai vizsgálatok végzésénél a GLP irányelvek követése kötelező

A vizsgálatok időtartamának tervezésénél figyelembe kell venni a készítmény klinikai alkalmazásának időtartamát. Egyszeri, vagy 1 napon belül többszöri alkalmazás esetén 2 hetes, 1–7 napos alkalmazás esetén 4 hetes, 30 napon belüli alkalmazás esetén 3 hónapos, 30 napon túli alkalmazás esetén legalább 6 hónapos toxicitási vizsgálat elvégzése szükséges.

A vizsgálati anyag (hatóanyag) legyen analitikailag minősített, stabilitása meghatározott.

A vizsgálatokban használt állatok genetikailag jól definiált törzshöz tartozzanak.

Az állattartás legyen kondicionált.

Az akut toxicitási vizsgálatok két rágszáló (egér, patkány) és egy nem rágszáló állatfajon (rendszerint kutya) történjenek. A vizsgálati anyag beadásának módja legyen azonos a klinikai alkalmazás módjával. Rágszálókon azonban mind parenterális, mind orális adás szükséges.

Rágszálókon történjék meg az LD₅₀ meghatározása. Ma már „approximatív” LD₅₀ érték közlése is elfogadható.

Az akut toxicitási vizsgálatban szükséges a toxikus tünetek megfigyelése, a pusztulás okának megállapítása, ill. a 14 napos megfigyelési periódus alatt a pusztulás idejének meghatározása.

Nem rágszáló állatfajon végzett akut toxicitási vizsgálatban elegendő a legmagasabb tolerált dózis, ill. a legalacsonyabb letális dózis megadása.

A szubakut, ill. krónikus toxicitási vizsgálatok két állatfajon történjenek, egy rágszáló (rendszerint patkány) és egy nem rágszáló (rendszerint kutya) állatfajon.

A dokumentációhoz mellékelni kell a kísérleti tervet, a zárójelentést és a kísérleti tervből való eltérések listáját, az eltérések indokolását.

A vizsgálat legalább 3 dózis szinten történjék.

Előzetes dóziskereső vizsgálatok eredménye alapján a fő kísérleti dózisokat úgy kell megválasztani, hogy az eredmények alapján megállapítható legyen a jól definiált toxicitást okozó dózis és a toxikus tüneteket még nem okozó, de farmakológiai hatást kiváltó maximális dózis. E három csoporton kívül szükséges egy kontroll csoport beállítása is. A toxikus hatások reverzibilitásának megfigyelésére az egyes csoportok állatainak egy része csak a kezelési időt követő, kezelés nélküli periódus (megfigyelési periódus) után kerüljenek feldolgozásra.

A jegyzőkönyv tartalmazza a csoportonkénti állatszámot, a nembeli megoszlást, az állatok testsúlyváltozását, a táplálék- és folyadékfelvétel változását a vizsgálat alatt, a tapasztalt klinikai tüneteket, a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit. Térjen ki a morfológiai (kórbonctani, kórszöveti) vizsgálatokban ta-

pasztaltakra is. A hisztológiai értékelés legyen elemző és foglaljon állást arra vonatkozóan, hogy az észlelt változások összefüggésbe hozhatók-e a vizsgálati anyaggal történő kezeléssel. A vizsgálatok eredményei alapján meg kell jelölni, a toxikus hatások cél szerveit.

Helyileg alkalmazandó készítmények esetében szükséges a lokális tolerabilitási vizsgálatok eredményének csatolása is (szövetkárosító hatás vizsgálat, vénakárosító hatás, dermális, nazális, rektális, konjunktivális hatás vizsgálata).

A reprodukciós vizsgálatok magukba foglalják a fertilitási, teratogenitási, peri-postnatalis toxicitási vizsgálatokat.

A teratológiai vizsgálatokat, kivételes esetektől eltekintve, csatolni kell a toxikológiai vizsgálatokhoz. E vizsgálatok két állatfajon történjenek (rendszerint patkány és thalidomid-érzékeny nyúl). Meghatározó körülmény, hogy gyógyszer adagolása az organogenesis időszakára essék. Az alkalmazott dózisok magasak legyenek, de az anyaállaton ne okozzanak toxikus tüneteket.

A fertilitási vizsgálatokat nem szükséges minden esetben elvégezni. Azokban az esetekben azonban, amikor az ismételt dózisu toxikológiai vizsgálatokban felmerült a spermatogenesis, vagy az ovarialis funkció károsodása, úgy a fertilitási vizsgálatok elvégzése és benyújtása szükségszerű. A vizsgálatok patkányon történjenek. Hím állatokon a 60 napos kezelés 6 hetes korban kezdődjék. Szexuálisan érett nőstény állatokban 14 napos kezelés javasolt a pároztatás előtt.

Peri-postnatalis toxicitási vizsgálat, ill. embrió toxicitási vizsgálat végzése akkor szükséges, ha a gyógyszer alkalmazására terhesség alatt, a szülés idején, vagy a laktációs periódusban kerül sor.

Ma már a mutagenitási vizsgálat szerves része a gyógyszer ártalmatlansági vizsgálatoknak. A genotoxicitás vizsgálata (génmutáció, kromoszomális hatás, DNS károsodás) legalább két in vitro (procariocyta- kon és eucariocyta- kon), valamint egy in vivo teszten történjék.

Oncogén, cancerogén hatás vizsgálatainak időtartama egereken 18–24 hónap, míg patkányokon 22–24 hónap. Maximális dózis sem okozhat jelentősebb letalitást, retardált testsúly gyarapodást. E vizsgálatok értékelésénél fontos, hogy ismerjük a vizsgálatban alkalmazott állattörzs spontán tumor incidenciáját. E vizsgálatokat nem minden esetben kötelező elvégezni.

Milyen esetekben szükséges e vizsgálatok elvégzése?

- ha a hatóanyag, vagy valamilyen metabolitja kémiai rokonságot mutat más ismert rákkeltő anyaggal;
- ha a hatóanyag mutagén, teratogén hatású;

- ha a krónikus toxicitási vizsgálatokban a kezelt állatokban a gyorsan osztódó sejtek (spermasejtek, csontvelő sejtjei) károsodást szenvednek;
- ha az előző vizsgálatokban a kezelt állatokban valamely ritkábban jelentkező tumor gyakrabban jelentkezik, mint a kontroll állatokban.

A toxikológiai (ártalmatlansági) vizsgálatok ismertetésének módja, formája:

A toxikológiai vizsgálatokból készüljön jól áttekinthető, komprehenzív összefoglaló. Ez az összefoglaló része lehet az ún. Expert Report-nak, vagy termékismertetőnek.

Az összefoglaló célja tehát, hogy a legfontosabb toxikológiai adatokat könnyen áttekinthető formában mutassa be és az összefoglaló úgy legyen megírva, hogy az nem toxikológus szakember számára is érthető legyen.

Az összefoglaló sorolja fel tényszerűen az elvégzett vizsgálatokat és azok eredményeit.

Az összefoglaló természetesen tartalmazza a vizsgálok elemzését is. Mindenképpen szükséges megállapítani, hogy a toxikus hatások mely állatfajokat, ezen belül mely szerveket érintik, továbbá, hogy figyelembe véve a farmakológiai eredményeket, mennyiben tér el a farmakológiai és toxikus hatásokat kiváltó dózistartomány. Mind az eredmények bemutatásánál, mind a megállapításoknál történjen utalás a háttérdokumentáció megfelelő fejezetére, feltüntetve az oldalszámot is. Itt az összefoglalóban adja az előállító annak magyarázatát, ha a toxikológiai vizsgálatokban eltért a nemzetközi ajánlásoktól, ill. ha valamely fontos vizsgálat elvégzésétől eltekintett.

Amennyiben a toxikológiai vizsgálatban referencia anyag is szerepelt, úgy történjék utalás a vizsgálati anyag és a referens anyag toxikus hatásában mutatkozó azonosságokra, ill. különbségekre.

Az összefoglalóban térjen ki a szerző arra is, hogy az anyag kinetikai vizsgálatai igazolták az egyes állatfajok kiválasztásának, ill. alkalmazásának jogosságát a toxikológiai vizsgálatokban.

Abban az esetben, ha a vizsgált anyag toxicitásában jelentős faji, vagy nemi különbség mutatkozik, úgy a szerző adjon ezen eltérésekre magyarázatot.

Ezen részletesebb összefoglaló elkészítésén túl minden egyes fejezet elé kerüljön rövid összefoglaló.

Az eredmények táblázatban is történő összefoglalása megkönnyíti és gyorsítja a toxikológiai vizsgálatok értékelését.

Szemponatok a farmakológiai vizsgálatok értékeléséhez

A farmakológiai vizsgálatokból ugyancsak készüljön egy részletesebb összefoglaló tanulmány. Ez az

előzőekben elmondottaknak megfelelően része lehet az ún. Expert Report-nak.

Mit tartalmazzon ez az összefoglaló:

- A fő farmakológiai hatás in vivo, in vitro vizsgálatait. Fő farmakológiai hatásnak nevezzük a vegyület azon farmakológiai hatását, ami alapját képezi a klinikai terápiás hatásnak.
 - A hatásmechanizmus feltárására végzett vizsgálatait.
 - Másodlagos farmakológiai hatások vizsgálatát.
 - Interakciós vizsgálatokat.
- Az összefoglalóban a szerző utaljon arra, hogy:*
- milyen referens készítmény(ek)e)t használt a vizsgálatokban;
 - hogyan viszonyul a vizsgálati anyag farmakológiai hatása a referens készítmény(ek) farmakológiai hatásához, prejudikálható-e valamely terápiás előny ezekből a vizsgálatokból;
 - hatásmechanizmus alapján a vegyület valamely ismert gyógyszer csoportba besorolható-e vagy új hatásmechanizmusú gyógyszernek tartható?

Az összefoglaló végén legyen referencia lista, azaz utalás arra, hogy melyik eredmény, megállapítás, a részletes dokumentációban melyik fejezetben, melyik oldalon található.

A részletes farmakológiai dokumentáció összeállítása az előzőekben elmondottak szerint történjék.

Az eredmények ismertetésénél kiemeljük a *quantitatív adatok* fontosságát (dózis hatás, koncentráció hatás összefüggések vizsgálata, ED₅₀ értékek meghatározása stb.).

A *fő farmakológiai hatás vizsgálata* történjék meg különböző állat specienseken, különböző adagolási mód mellett, akut és szubakut kísérleti elrendezésben, referens készítmény alkalmazása mellett.

Történjenek vizsgálatok patológias állatkísérletes modelleken is.

A *másodlagos farmakológiai hatások vizsgálat* egy jól felépített biológiai „screening” program alapján történjék. E vizsgálatok fejezetei:

- központi idegrendszerre;
- vegetatív idegrendszerre;
- cardio-vascularis rendszerre;
- légzésre;
- gastro-intestinalis rendszerre;
- vesére;
- endocrin rendszerre kifejtett hatások vizsgálata.

A vegyület *hatásmechanizmusának feltárása* olyan mélységben történjék meg, amit a tudomány mindenkori állása lehetővé tesz. A vizsgáló keressen korrelációt az in vivo és in vitro vizsgálatok eredményei között.

Az *interakciós vizsgálatokban* azt kell elemezni, hogy a vizsgálati anyag valamely más hatóanyaggal:

- mutat-e receptor szintű kinetikai interakciót;
- befolyásolja-e más hatóanyag plazmafehérjékhez történő kötődését;
- metabolizációját;
- eliminációját;
- farmakológiai hatását.

Interakciós vizsgálatot csak olyan hatóanyaggal szükséges végezni, amelyekkel történő együttadása a klinikai gyakorlatban valószínűsíthető, vagy éppen javasolt, vagy ha az esetleges interakcióra alapos gyanú van.

A *farmakológiai dokumentáció értékelésénél* minden esetben gondosan mérlegeljünk, hogy:

- A farmakológiai vizsgálatok tervezése, kivitelezése megfelel-e a tudomány mindenkori állásának, követelményeinek?
- Az alkalmazott referens készítmény valóban referens készítménynek tartható-e?
- A vizsgálati rendszerek specifikusak-e az adott hatásra?
- Az eredmények reprodukálhatók-e?
- Van-e összefüggés az anyag farmakokinetikája és farmakológiai hatása között?
- Megállapítható-e a dózis-hatás összefüggés, koncentráció-hatás összefüggés?
- Van-e korreláció az in vitro és in vivo vizsgálatok eredménye között?
- Tisztázott-e a vegyület hatásmechanizmusa?
- Megfelelő-e az alkalmazott statisztikai eljárások?
- Jelentkezik-e az anyag farmakológiai hatásában valamilyen fajspecifitás? Ha igen van-e ennek valamilyen magyarázata?
- Az eredmények interpretálása korrekt-e?

Az állatkísérletes farmakokinetikai vizsgálatok értékelése

A kinetikai vizsgálatok ismertetését is kérjük összefoglaló formában is elkészíteni. Ez az előzőekben elmondottaknak megfelelően részét képezheti az Expert Report-nak.

Célszerű a farmakokinetikai vizsgálatokat tartalmazó fejezetet olyan kiegészítő adatokkal bevezetni, mint: a hatóanyag kémiai struktúrája, molekulásúlya, pKa érték, oldhatóság, lipid-vizes fázis közötti megoszlási koefficiens értéke.

Közölni kell a testnedvekben megjelenő hatóanyag vagy metabolitjának meghatározására szolgáló analitikai módszer specifitását, pontosságát, érzékenységet, reprodukálhatóságát.

A farmakokinetikai vizsgálatokat célszerű legalább két állatfajban elvégezni orális és iv. adás mellett, legalább két dózis szinten.

Meghatározandó a felszívódás mértéke, sebessége, a maximális plazmakoncentráció, ennek eléréséhez szükséges idő, a szervmegoszlás, megoszlási volumen, a biotranszformáció (a metabolitok száma, százalékos arányuk az anyavegyülethez képest), az elimináció útja és sebessége (plazma felezési idő, eliminációs félidő).

Amennyiben az egyszeri dózisu vizsgálatban felmerül annak a gyanúja, hogy a hatóanyag vagy metabolitjai a szervezetben kumulálódnak, úgy ennek vizsgálatát többszöri dózisu vizsgálatokkal külön el kell végezni. E vizsgálatnak időtartama attól függ, hogy mennyi idő alatt alakul ki az ún. „steady state” állapot.

Klinikai vizsgálatok értékelése

A klinikai vizsgálatok eredményéről is az előbbieken elmondottaknak megfelelően összefoglalót kell készíteni. Az összefoglaló fő fejezeteit máris az előzőekben ismertettük.

A klinikai dokumentáció az egyik legfontosabb része a törzskönyvezésre benyújtott gyógyszer dokumentációjának.

Célja a készítmény klinikai alkalmazhatóságának, azaz terápiás hatékonyságának és relatív ártalmatlanságának bizonyítása.

A klinikai vizsgálatok csoportosítása történhet a gyógyszerre fejlesztés egyes klinikai fázisainak megfelelően. Vagyis klinikai farmakológiai vizsgálatok (tolerabilitási, kinetikai és ha van rá lehetőség farmakodinámiás, hatásmechanizmus vizsgálatok), és klinikai terápiás vizsgálatok.

Az első csoportba sorolhatók az Ia, Ib vizsgálatok, míg a klinikai terápiás vizsgálatok IIa, IIb és III fázisú vizsgálatok.

II. fázisba sorolhatók elsősorban az ún. exploratív vizsgálatok, még a III csoportba sorolható vizsgálatok döntően konfirmatív vizsgálatok.

Az értékelés szempontjai

1994. január 1-jétől csak olyan klinikai vizsgálat eredményeit fogadjuk el a törzskönyvezési dokumentáció részeként, amit az Intézet által kiadott (vagy a lényegében azzal megegyező EU vagy FDA által összeállított) GCP irányelveknek megfelelően végeztek (OGYI-P-50-1992.)

A klinikai vizsgálatokat aszerint csoportosítsuk, hogy a vizsgálat elrendezése milyen mértékben biztosítja az eredmények objektív értékelhetőségét.

Érték-sorrendünk a következő:

- kontrollált, kettősvak, randomizált vizsgálat;
- kontrollált, egyszeri vak, randomizált vizsgálat;
- kontrollált, nyílt, randomizált vizsgálat;
- hisztorikus adatokat, mint kontroll adatokat felhasználó, nyílt vizsgálat;
- eset ismertetések.

Az előállító minden esetben jelölje meg a vizsgálat időpontját, helyét, jelezze, hogy a vizsgálat egyetlen helyen, vagy egy időben több centrumban történt-e (multicentrikus vizsgálat). A vizsgálati jegyzőkönyveket a vizsgálatért felelős klinikus írja alá. A vizsgáló jelezze, hogy mely vizsgálatokat tart ún. „pivotal” vizsgálatnak, amelyek eredményeit a gyógyszer törzskönyvezésénél mint érvanyagot kiemelten kezel. Ezekhez a vizsgálatokhoz az előállító csatolja a vizsgálati tervet is (protokollt).

Valamennyi klinikai vizsgálat előtt legyen külön rövid összefoglaló, ami tartalmazza a vizsgálat célját, az indikációt, a betegek diagnózisát, a hatás vizsgálatára alkalmazott módszereket, a kezelés és vizsgálat időtartamát, az alkalmazott dozírozást, és az eredményeket, valamint a vizsgáló véleményét.

A vizsgáló végezzen ún. metaanalízist is, amely elkészítésénél gyakorlatilag az összes rendelkezésre álló klinikai eredményt vegye figyelembe.

Valamennyi indikációnak megfelelően történjék klinikai vizsgálat, vagyis csak olyan indikáció fogadható el, amely megfelelő klinikai vizsgálatokkal alátámasztott.

További szempontok a klinikai vizsgálatok értékeléséhez

Az I. fázis vizsgálatokból meg kell tudnunk, hogy mi az a legmagasabb dózis, amit az egészséges önkéntesek egyszeri vagy ismételt alkalommal adva jelentősebb mellékhatás nélkül elviselnek. Meg kell ismernünk a hatóanyag farmakokinetikáját, a biohasznosulás mértékét, adatokat kell kapnunk az anyag biotranszformációjára, a metabolitok kémiájára. Információt kell kapnunk a helyes adagolás kialakításáról, a hatásos és mellékhatást okozó plazmaszintről, a kettős arányára és a vegyület vagy metabolitjainak esetleges kumulációjáról.

Amennyiben mód van farmakodinámiás vizsgálatok végzésére, már ebben a periódusban, úgy kísérletet kell tenni a hatásmechanizmus tisztázására is, a minimális, már farmakológiai hatást mutató dózis megállapítására, a biztonságosan adható kezdő dózis meghatározására.

A farmakokinetikai vizsgálatokat a későbbiek során ki kell egészíteni olyan vizsgálatokkal, amelyek olyan

betegeken történnek, akiknél a vegyület farmakokinetikája jelentős változást szenvedhet (pl. idős betegek, beszűkült vese, máj funkciót mutató betegek stb.).

A II. fázisú vizsgálatok eredményeiből meg kell győződnünk arról, hogy a készítmény a kiválasztott indikációban terápiás hatást mutat. Látunk kell az optimális adagot, adagolást és információt kell kapunk a készítmény mellékhatásairól, a mellékhatás(ok) dózis és kezelési időtartam függéséről.

A III. fázisú vizsgálatok zömében ún. konfirmatív vizsgálatok, rendszerint multicentrikus vizsgálatok kettősvek, kontrollált, randomizált elrendezésben. E vizsgálatok eredménye döntő jelentőségű a készítmény jövőbeni törzskönyvezése szempontjából.

Milyen kérdésekre keressük a választ a klinikai, terápiás vizsgálatok értékelése, elemzése során?

- Mérlegelnünk kell az új törzskönyvezésre benyújtott készítmény alkalmazásával elérhető terápiás előnyöket, szembeállítva az általa okozott nem kívánatos hatásokkal, azaz a benefit/risk arányt.
- Elegendő adatot nyújtanak-e a klinikai vizsgálatok arra vonatkozólag, hogy a készítmény alkalmazásának előnyeit és hátrányait már ismert, ugyanabban az indikációban alkalmazott készítménnyel összehasonlíthatassuk?

Vizsgálunk kell, hogy:

- A készítmény hatásossága, és biztonságos alkalmazhatósága vajon megfelelően dokumentált-e jól definiált betegségben szenvedőkön, meghatározott betegcsoportokon a megadott indikációban? (Mik voltak a készítmény hatásosságának megítélésére alkalmazott módszerek, vizsgálati végpontok, azok klinikai jelentősége? Mik voltak a hatásosság kritériumai, ezek hogyan teljesültek a vizsgálat során? Mik voltak a vizsgálatba bevonás és kizárás kritériumai? Ez utóbbiakat figyelembe vették-e a készítmény indikációjának, kontraindikációjának meghatározásánál?)
- Elegendőnek tartható-e a vizsgálatba bevont betegek száma és a kezelés időtartama?
- Meghatározták-e pontosan a hatásos és biztonságosan alkalmazható egyszeri, napi dózist, dozírozást?
- Vannak-e a gyógyszer biztonságos alkalmazhatóságára vonatkozó klinikai és laboratóriumi adatok? Amennyiben ún. „post marketing” megfigyelések is rendelkezésre állnak a készítmény mellékhatásaira vonatkozólag, úgy ezek megjelennek-e az előzőekben végzett prospektív klinikai vizsgálatokban is?
- A készítmény ún. biztonsági profilja megegyezik-e azzal, amit az állatkísérletes toxikológiai és a klinikai farmakológiai vizsgálatokból várhatunk?

- Tartós kezelés eredményeiről az esetleges mellékhatásokról kapunk-e információt?
- Vizsgálták-e a készítményt olyan betegeknél, akiknél a készítmény okozta károsodások kifejezettebbek lehetnek, vagy gyakrabban jelentkezhetnek (Idős beteg, beszűkült vese, v. májfunkcióval rendelkező betegek, gyermekek)
- Történtek-e interakciós vizsgálatok?
- Megfelelő-e a farmakokinetikai vizsgálatok?

Értékelésünkben szerepelnie kell annak a megállapításnak, hogy a készítmény mely ismert készítményhez hasonlítható leginkább, melyik az amelyiknek hatásmechanizmusa, indikációja a törzskönyvezésre benyújtott készítményével megegyezik, vagy ahhoz hasonló.

Értékelésünknek tartalmaznia kell azt az ítéletet is, hogy a készítmény alkalmazási előiratában tett megállapítások összhangban vannak-e a benyújtott dokumentáció eredményeivel és ha nem, milyen változtatások szükségesek az alkalmazási előirat szövegében.

Végül amennyiben a toxikológiai, farmakológiai vagy klinikai dossziében olyan adatokat találunk, melyek további kiegészítésre, magyarázatra szorulnak vagy olyan adatok hiányoznak, melyek a készítmény esetleges törzskönyvezése szempontjából fontosak lennének, ezeket az értékelésünkben világosan meg kell fogalmazni, ill. az előállítóval, v. képviselőjével közölni kell.

Végül megjegyezzük, hogy amennyiben olyan kérdések merülnek fel, amelyek tisztázása levelezés útján hosszadalmas lenne, úgy mindenkor készek vagyunk arra, hogy az előállító szakértőivel találkozzunk felmerült problémák tisztázására, ill. lehetőség szerint megoldására.

FELHASZNÁLT IRODALOM

The rules governing medical products in the European Community. Vol. III. Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. ESCSC-EEC-EAEC, Brussels-Luxemburg 1989 – Drug Applications (Nordic guideline). Zud edition NLN Publication No 24 Nordic Council on Medicines. Uppsala 1989 – Notice to Applicants for marketing authorisation for medicinal products for human use in the member states of the European Community. Vol. II A 1993 – Guideline for an assessment in preparing an assessment report on medicinal products. (In Scheme for the mutual recognition of evaluation reports on pharmaceutical product). Published by the Secretariat of the EFTA (Geneva 1993 – A gyógyszervizsgálatok helyes klinikai gyakorlatának (CCP) bevezetése OGYI-P-50-1992 – A generikus gyógyszerkészítmények törzskönyvi bejegyzéséhez szükséges dokumentáció OGYI-P-09-1993

János Borvendég, Judit Eggenhofer
Sándor Elek: *Evaluation of toxicological pharmacological and clinical documentation at the OGYI (National Institute of Pharmacy)*

Közlésre érkezett: 1995. január 10.

Borvendég János dr., Budapest 5. Pf. 450. – 1372