

**Miskolci Egyetem**  
**Egészségügyi Kar**

**Klinikai vizsgálatok – Gyógyszerbiztonság:  
magyarországi „specialitások”**

**Dr. Koncsik J. Gábor**  
Konzulens

**Hajdu Anett**  
CRA hallgató  
2014.

## Tartalom

1. Bevezetés.....	4
2. Szakirodalmi áttekintés .....	6
2.1. Farmakovigilancia meghatározása .....	6
2.1.1. A farmakovigilancia célja .....	8
2.1.2. A hatósági gyógyszerellenőrzés rövid története Magyarországon .....	8
2.1.3. A folyamatban résztvevők.....	9
2.1.4. Feladatok a jövőre nézve.....	10
2.2. Alapfogalmak, melyek a klinikai kutatásban előfordulnak.....	11
2.2.1. Nemkívánatos esemény -adverse event (AE).....	11
2.2.2. Nemkívánatos gyógyszerhatás –adverse drug reaction (ADR).....	11
2.2.3. Súlyos nemkívánatos esemény és súlyos nemkívánatos gyógyszerhatás –serious adverse event (SAE), serious adverse drug reaction (Serious ADR) .....	12
2.2.4. Váratlan nemkívánatos gyógyszerhatás –unexpected adverse drug reaction .....	12
2.2.5. Feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás –suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) .....	12
2.2.6. A nemkívánatos esemény összefüggése a vizsgálati készítmény alkalmazásával .....	12
2.2.7. A mellékhatások besorolása .....	14
2.3. A Klinikai kutatások fázisai .....	15
2.3.1. A preklinikai fázis .....	15
2.3.2. Fázis 0. vizsgálatok .....	15
2.3.3. Fázis I. vizsgálatok.....	15
2.3.4. Fázis II. vizsgálatok.....	16
2.3.5. Fázis III. vizsgálatok .....	17
2.3.6. Fázis IV. vizsgálatok .....	17
2.3.7. Egyéb fázisvizsgálatok.....	17
2.4. Hazai törvényi háttér .....	18
2.4.1. EU jogszabályok: .....	21
2.5. Változások a nemkívánatos események jelentésével kapcsolatban.....	22
3. Anyag és módszer .....	24
4. Eredmények, megbeszélés .....	25
4.1. Generikus gyógyszer-fejlesztés, hasonló biológiai gyógyszerek .....	25
4.1.1. Generikus készítmények .....	25
4.2. Bioekvivalencia vizsgálat.....	26
4.3. A biológiai egyenértékűség különleges esetei.....	27

4.4. Hasonló biológiai gyógyszerek .....	27
4.4.1. Biológiai gyógyszerek.....	27
4.4.2. Hasonló biológiai gyógyszerek .....	28
4.5. Néhány példa biológiai gyógyszerrel végzett kutatásra .....	28
5. Összefoglalás.....	31
6. Irodalomjegyzék.....	32

## 1.Bevezetés

Dolgozatomban a klinikai vizsgálatokban a gyógyszerbiztonság szigorú szabályok szerinti alkalmazásáról írok. Számtalan kérdés merül fel a biztonságosságot illetően, mindezekre választ adnak az egységes irányelv a Good Clinical Practice, a jogszabályok melyeket a klinikai vizsgálat során feltétlenül be kell tartani. Tanulmányaim során a legtöbbször elhangzott szavak a következők: a beteg biztonsága, etikai elveknek megfelelő bánásmód, a nem ártás elvének a betartása az igazságosság a jótékonyosság a legfontosabb szempontok, minden egészségügyi illetve klinikai vizsgálat során. A gyógyszer alkalmazásánál fontos, hogy milyen a hatás és rizikó aránya. Az alkalmazás előtt erről a betegnek is tudomást kell szereznie, tudnia kell az esetleges mellékhatásokról. A klinikai vizsgálatoknak minőségbiztosítási rendszer szerint kell működni és szem előtt kell tartani, hogy a beteg önként vesz részt a vizsgálatban és az egyén érdeke az elsődleges, nem pedig a társadalomé. Természetesen a hatósági szervek felügyelete, ellenőrzése és engedélye alatt végezhetik a vizsgálatokat.

A történelem során korábban is tettek próbálkozásokat a vizsgálatok elvégzésére, de az első többkarú vizsgálatot James Lind végezte 1747-ben. Ő egy tengerjáró hajón vizsgált 12 matrózt, akik rendszeresen fogyasztottak citromot és narancsot, ennek következtében sikerült megelőzniük a skorbutot. 1944-ben végezték az első placebókontrollos, kettősvak-, randomizált vizsgálatot, majd 1948-ban sorkerült az első szimpla vak-, aktív kontrollos vizsgálatra az Egyesült Királyságban. Azonban a klinikai kutatásoknak nem csak pozitív eredményei voltak, megemlíteném ehhez kapcsolódóan a brit klinikai kutatást, melyet a német TeGenero cég végzett és a TGN1412-t vizsgálták önkénteseken. A majmokba juttatott mennyiség töredékével vizsgálták az emberre gyakorolt hatást, mégis elkerülhetetlen volt a tragédia. 1957 – ben a németországi Contergan (talidomid) katasztrófa vezetett ahhoz, hogy a klinikai vizsgálatok hatósági kontrollja kiterjedtebb és szervezettebb lett. Mindez bizonyítja, hogy a gyógyszerfejlesztés legfontosabb szempontjai a racionális

molekulatervezés, a szigorú nemzetközi normák betartása, a kiterjedt preklinikai farmakológiai vizsgálatok és a körültekintő humán klinikai vizsgálatok.

*“Minden anyag mérgező, egy sincs, ami ne lenne mérgező.”*

*A helyes dózis különbözteti meg a mérget az orvosságtól! „*

*Paracelsus (1493-1541)*

## 2. Szakirodalmi áttekintés

### 2.1. Farmakovigilancia meghatározása

A WHO 2002-es meghatározása alapján a farmakovigilancia egy szaktudomány, mely a gyógyszerek hatásaival, mellékhatásaival és a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos problémák megítélésével, észlelésével, megelőzésével foglalkozó tudomány, tevékenység.

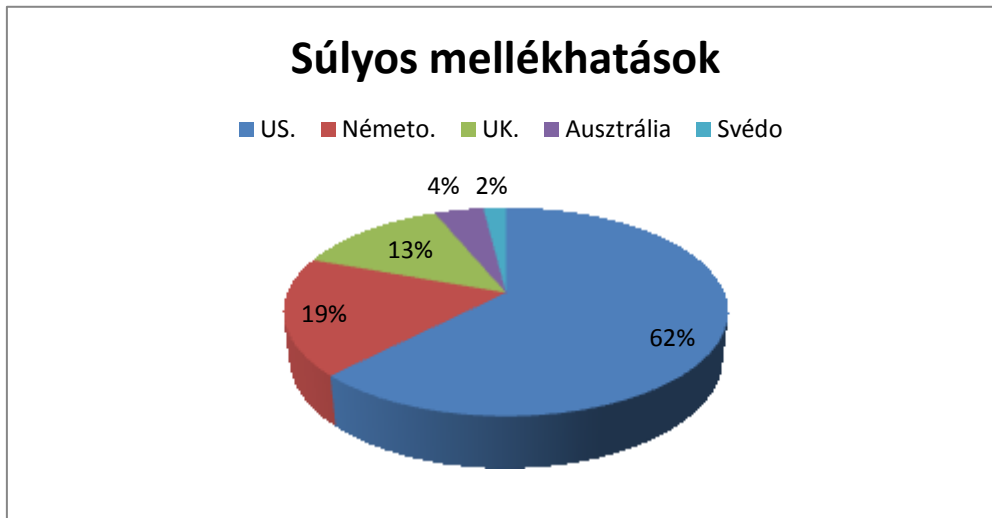
Az Európai Bizottság kiadványa szerint a farmakovigilancia folyamatosan nyomon követi a gyógyszerek biztonságosságát, egy kulcsfontosságú közegészségügyi tevékenység, mely a gyógyszerek kockázatának csökkentése és előnyeinek növelése érdekében lévő tudomány és eljárás.

Meg kell említenem, hogy a laikusok számára is fontos, hogy érthető legyen a farmakovigilancia (gyógyszerbiztonság) fogalma, mert általában a klinikai vizsgálatban résztvevők is laikusok.

Azt, hogy mennyire fontos a gyógyszerbiztonság, jól szemléltetik a következők:

- a gyógyszer mellékhatások miatt következik be a kórházi felvételek egyötöde;
- a betegek 5 %-ánál lép fel valamilyen mellékhatás a kórházi kezelés során;
- a gyógyszer mellékhatás az Európai Unióban az ötödik leggyakoribb halálok;
- halált okozó gyógyszer mellékhatás évente kb. 197.000 az EU-ban;
- mintegy 79 milliárd Euro/év többletköltséget jelent;
- a mellékhatások bejelentésének száma hazánkban, csak mintegy ötöde az EU-s átlagnak.

A mellékhatások költsége, hány nap kiesést jelent ez a hospitalizált betegek részére?



1.ábra<sup>1</sup>

Az ábrából jól látható, hogy a szóban forgó országok közül Amerikában regisztrálják a legtöbb súlyos mellékhatást, így itt a legtöbb a kiesett napok száma a hospitalizált betegek esetében.

Mindezek jelzik, hogy mennyire fontos a gyógyszerbiztonság, és, hogy még mennyi feladat van a hibák, hiányosságok kiküszöbölése érdekében.

A farmakovigilancia tehát, azon tevékenységek összessége, melyek a biztonságos gyógyszeralkalmazást elősegítik, ilyen tevékenységek a mellékhatások, vagy a gyógyszerrel összefüggő problémák felismerése, összegyűjtése, jelentése, elemzése és megelőzése.

---

<sup>1</sup> Dr. Pallós Júlia Farmakovigilancia története/alapok –szemelvények című előadás anyaga

### **2.1.1. A farmakovigilancia célja**

Napjainkban az emberek egyre nagyobb többségben szednek alkalmilag, vagy rendszeresen gyógyszert. A választék széleskörű és gyors ütemben kerülnek piacra a további új készítmények is. Ez a robbanásszerű fejlődés azonban nem mindig akadálymentes, ugyanis a gyógyszer előírás szerinti alkalmazása általában javulást eredményez, viszont nem ritka, hogy enyhe, vagy súlyos mellékhatások ütnek fel a fejüket a kezelés kapcsán.

A legfontosabb célok:

- Az ismeretlen kockázatok felismerése és kockázatcsökkentő intézkedések bevezetése, hogy a kockázatokat a lehető legkisebbre mérsékeljük.
- Az alkalmazás kockázatainak feltérképezése és körülményeinek meghatározása speciális populációban.
- A helytelen alkalmazás, akár az orvos, gyógyszerész, vagy a beteg részéről, illetve a gyógyszerelési hibák kiküszöbölése.

### **2.1.2. A hatósági gyógyszerellenőrzés rövid története Magyarországon**

1927-ben kezdődött Magyarországon a hatósági gyógyszerellenőrzés, az akkori Országos Közegészségügyi Intézet (OKI) Kémiai osztályán. Az elsődleges feladat a gyógyszertárakban készített gyógyszerek laboratóriumi ellenőrzése volt, de bevezették a gyári gyógyszerek minőségellenőrzést is. 1933-tól a gyári gyógyszerek törzskönyvezése is kötelezővé vált. 1962-ben jött létre az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI). 1968-ban megalakult az egységes hatósági gyógyszerellenőrző szerv, melyet az OGYI és a hozzácsatolt OKI kémiai osztálya alkotott, ami a gyógyszer törzskönyvezés és-forgalmazás ellenőrzésére általános hatáskörrel bírt. Az OGYI 1976-tól kötelezővé tette a helyes gyógyszergyártási gyakorlatot (GMP), 1993-tól a helyes laboratóriumi gyakorlatot (GLP), és 1994-től a helyes klinikai gyakorlatot (GCP). 1991-ben az OGYI-től átvette a gyógyszertárak ellenőrzésének jogát az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi szolgálat. 1998-ban kiadták az OGYI új alapító okiratát, mely szerint a hatósági gyógyszerellenőrzés országos szerve, illetve Minisztérium gyógyszerészeti módszertani és tudományos központja.



Magyarországon az első gyógyszer okozta mellékhatás bejelentése 1963-ban történt. Az OGYI mellékhatást figyelő osztálya 1985-ben alakult meg. 1988-tól folyamatos a kapcsolat a WHO mellékhatás figyelő központjával is. A gyógyszerhatóságok nemzetközi szervezetébe Magyarország 1991-ben lépett be, így lehetővé vált, hogy hazánk is nyomon tudja követni a külföldön tapasztalt mellékhatások megjelenését.

### **2.1.3. A folyamatban résztvevők**

A forgalomba hozatali engedély jogosultját terheli elsősorban a felelősség, a beérkező adatok folyamatos gyűjtésével és értékelésével neki kell fenntartani a gyógyszer biztonságos alkalmazását. A hatóság és a forgalmazó együttműködése elengedhetetlen, megtesznek minden olyan intézkedést, mely a kedvező előny és kockázati egyensúly helyreállításához szükséges. Azonnal értesítik egymást, ha valamelyikük az előny, vagy kockázat profil változását észleli, illetve az újonnan generálódó adatok alapján értékelik az előny /kockázati profilt.

Fontos résztvevője a folyamatnak az egészségügyi szakember, aki a tapasztalatait eljuttatja a forgalmazóhoz, illetve hatósághoz és tájékoztatja a beteget az előnyökről és kockázatokról. Az egészségügyi szakember egyénre szabottan igazítja a terápiát, mivel ismeri a beteget és a szert is egyaránt.

A betegnek legalább olyan fontos a feladata, mint az előbb felsoroltaknak. Fontos, hogy a kezelőorvostól megfelelő tájékoztatást kapjon, illetve, hogy a beteg-tájékoztatót áttanulmányozza. A beteg így képet kap a készítmény alkalmazásának szabályairól, kockázat/haszon arányokról így megfelelően alkalmazhatja a készítményt, ezzel csökkentve a mellékhatások kialakulásának a lehetőségét. A vizsgálatban résztvevő feladata, hogy tájékoztassa a kezelőorvost az esetleges tapasztalatairól, illetve az OGYI honlapján a betegnek lehetősége van a mellékhatás bejelentésére, nem feltétlenül szükséges, hogy egészségügyi szakembernek jelentse elsődlegesen.

#### **2.1.4. Feladatok a jövőre nézve**

##### **A forgalmazóra nézve:**

Segítenie kell a farmakovigilancia " termék,, promócióját, az egészségügyi szakemberek ilyen irányú képzését, illetve a betegoktatást .

##### **A hatóságra nézve:**

Az információtovábbítás megkönnyítésére, meggyorsítására felhasználóbarát lehetőséget kell teremteni. A mellékhatások bejelentésének serkentésére, ösztönző rendszert kellene kialakítani.

##### **Az egészségügyi dolgozóra nézve:**

Tudatosítani kellene, hogy a betegek tájékoztatása a gyógyító munka része, ami javítja a betegek együttműködési készségét és segíti a terápia sikerét.

##### **A betegre nézve:**

Tudatosítani kell bennük, hogy a kezeléssel járó előnyök és kockázatok ismerete hozzásegíti őket ahhoz, hogy a kezelésükről felelősségteljes döntést hozzanak, minden szükséges információval ellássák a kezelőorvosukat, és ha nemkívánatos gyógyszerhatás tüneteit észleli és időben értesíti erről a kezelőorvost, lehetőség nyílik a mihamarabbi megfelelő válaszlépésre.

## **2.2. Alapfogalmak, melyek a klinikai kutatásban előfordulnak**

### **2.2.1. Nemkívánatos esemény -adverse event (AE)**

Nemkívánatos eseménynek nevezzük az olyan orvosilag kedvezőtlen jelenségeket, melyek olyan betegen, vagy vizsgált személyen jelentkeznek, aki vizsgálati készítményt vagy gyógyszert kapott, és amely nem áll feltétlenül okozati összefüggésben a kezeléssel. Tehát minden olyan nem szándékosan előidézett, kedvezőtlen jel (ide sorolva a normálistól eltérő laboratóriumi eredményeket), tünet, vagy betegség, amely a vizsgálati készítmény alkalmazásával egybeesik, függetlenül attól, hogy a vizsgálati készítmény okozta-e.

### **2.2.2. Nemkívánatos gyógyszerhatás –adverse drug reaction (ADR)**

Az új gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének kiadása előtt, vagy új alkalmazásával kapcsolatos klinikai tapasztalatok során, főleg, ha a terápiás adagok még nem kerültek megállapításra: minden káros és nem szándékosan előidézett gyógyszerválaszt (az alkalmazott adagtól függetlenül) nemkívánatos gyógyszerhatásnak tekintünk. (Az alkalmazott készítmény és a nemkívánatos hatás közötti okozati összefüggés nem zárható ki.)

A már forgalmazott gyógyszerek esetében: nemkívánatos gyógyszerhatásnak nevezzük a káros és nem szándékosan előidézett gyógyszerválaszt, mely egy betegség megelőzésére, diagnózisára, kezelésére, vagy az élettani funkciók módosítására használt szokásos gyógyszeradag alkalmazásakor lép fel.

A nemkívánatos gyógyszerhatás jelentése származhat klinikai vizsgálatból és spontán környezetből. Ha klinikai vizsgálatból származik, a vizsgálóorvosnak jelentenie kell a monitornak, a monitor pedig a hatósághoz és a forgalomba hozatali engedély jogosultjához továbbítja a jelentést.

Spontán környezetből származó jelentések forrása lehet a kezelőorvos, a beteg maga, vagy a beteg hozzátartozója, vagy az őt képviselő jogi személy, vagy a hatóság.

### 2.2.3. Súlyos nemkívánatos esemény és súlyos nemkívánatos gyógyszerhatás –serious adverse event (SAE), serious adverse drug reaction (Serious ADR)

Olyan orvosilag kedvezőtlen jelenség, mely bármely gyógyszeradagnál

- ❖ halált okoz
- ❖ az életet veszélyezteti
- ❖ kórházi kezelést tesz szükségessé, illetve a már megkezdett kórházi bentfekvéses kezelés meghosszabbodásához vezet
- ❖ tartós, vagy jelentős rokkantsághoz, munkaképtelenséghez vezet
- ❖ orvosilag jelentős/szignifikáns

### 2.2.4. Váratlan nemkívánatos gyógyszerhatás –unexpected adverse drug reaction

Minden olyan nemkívánatos gyógyszerhatást, amelynek természete, vagy mértéke nem felel meg az érvényes termékismertetőben szereplő adatoknak, váratlan nemkívánatos gyógyszerhatásnak nevezzük. A nem törzskönyvezett termék esetében a vizsgálói kézikönyvben, törzskönyvezett termék esetében a betegájékoztatóban, vagy az alkalmazási előiratban szereplő adatokat nézzük.

### 2.2.5. Feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás –suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR)

Olyan súlyos, nemkívánatos mellékhatás, amely jellegét és intenzitását tekintve eltér a vizsgálok részére készített megfelelő ismertetőkből, illetve az alkalmazási előírásban leírt mellékhatásoktól. Összefüggés van a vizsgálati készítmény alkalmazása és, a reakció között.

### 2.2.6. A nemkívánatos esemény összefüggése a vizsgálati készítmény alkalmazásával

**Biztos:** akkor mondhatjuk, hogy a tapasztalt esemény és a vizsgálati készítmény között biztos az ok-okozati összefüggés, ha a nemkívánatos esemény és a gyógyszer alkalmazása között indokolt idő telik el, ha az esemény nem kísérő betegséggel, egyéb gyógyszerrel, vegyszerrel kapcsolatos, és ha az esemény mérséklődik, vagy

megszűnik a gyógyszer elhagyásakor, illetve a gyógyszer újra alkalmazását az esemény kiújulása követi.

**Valószínű:** ha az esemény és a készítmény alkalmazása között indokolt idő eltelik, ha kísérő betegséggel, egyéb gyógyszerrel, vegyszerrel való összefüggés valószínűtlen, a készítmény elhagyása a mérséklődéshez, illetve a panaszok megszűnéséhez vezet.

**Lehetséges:** ha gyógyszer alkalmazása és a nemkívánatos esemény között indokolt idő eltelik, de az esemény kísérő betegséggel, egyéb gyógyszerrel, vegyszerrel is magyarázható, és a gyógyszer elhagyását követően az esemény nem változik jelentősen.

**Nem valószínű:** ha a nemkívánatos esemény és a gyógyszer alkalmazása között időbeni kapcsolat nem valószínűsíthető, és ha az esemény egyéb gyógyszer, vegyszer alkalmazásával is magyarázható.

**Feltételes/besorolatlan:** ha az esemény értékeléséhez további adatokra van szükség, vagy, ha a kiegészítő adatok értékelése folyamatban van.

**Értékelhetetlen/nem besorolható:** ha a nemkívánatos esemény olyan, melynek okozati összefüggése elégtelen, ellentmondó, ellenőrizhetetlen, és ha az eseményre vonatkozóan további adatok nem hozzáférhetők.

### 2.2.7. A mellékhatások besorolása

**A-típusú reakció:** A normális, de felerősödött nemkívánatos gyógyszerhatás, például ilyen mechanizmusok alapján hoznak létre orthostaticus hypotoniát az antihypertensiv gyógyszerek. Számos ilyen reakció a gyógyszerek másodlagos farmakológiai hatásaiból vezethető le. Ezek a reakciók dóziszfüggők, megjósolhatók és megelőzhetők, általában még a törzskönyvezés előtt felismerésre kerülnek. Legalább a mellékhatások kétharmada, és néha hosszú latenciaidő után jelentkeznek.

**B-típusú reakció:** Ezek a nemkívánatos reakciók olyan toxikus hatások következtében alakulnak ki, amelyek függetlenek az alkalmazott készítmény farmakológiai hatásaitól. Az ebbe a csoportba tartozó mellékhatásokat idiosyncrasiás, azaz egyedi túlérzékenységen alapuló reakcióknak nevezzük. Gyakran előfordul, hogy súlyosak, ismert, vagy ismeretlen mechanizmus útján alakulnak ki. Az ismert mechanizmusok közé tartozik például a direkt sejtkárosító hatás, a kóros immunválasz kiváltása, és a metabolikus rendellenességek kialakulása, genetikai enzimdefektusban szenvedőknél.

**C-típusú reakció:** Azon reakciók csoportja, melyben a kialakulás a hosszantartó alkalmazással van összefüggésben, és a dózis akkumuláció is szerepet játszik.

**D-típusú reakció:** Késleltetett hatás, ami dózistól független, karcinogenitás és teratogenitás a jellemző.

**E-típusú reakció:** Ebbe a csoportba soroljuk a megvonási reakciókat.

**F-típusú reakció:** Failure of therapy/ sikertelen terápia.

## **2.3. A Klinikai kutatások fázisai**

### **2.3.1 A preklinikai fázis**

A gyógyszerfejlesztés a molekula felfedezésével indul, majd az előállításával, in vitro vizsgálatokkal, in vivo állatkísérletes modellekkel, humán preklinikai – klinikai vizsgálatokkal folytatódik. Mielőtt a humán fázisba érnénk a készítmény vizsgálatával, sikeres preklinikai vizsgálatot kell végezni. A preklinikai fázis rendkívül költséges, és időigényes, csaknem 2-5 év a humán fázis I-es vizsgálatok előtt. A vizsgálatokat élő állatokon folytatják és nyomon követik a farmakodinamikai és farmakokinetikai változásokat, mindemellett figyelik az állatban a kognitív funkciók és a viselkedésük változását is. Különböző vizsgálati módszereket alkalmaznak, ilyen az in vitro, in vivo vizsgálat, a toxikológia melyek során megfigyelik a központi idegrendszer, a keringés, a légzőrendszer, a kiválasztás és az emésztőrendszer reakcióját.

### **2.3.2. Fázis 0. vizsgálatok**

Más néven mikrodozírozó, vagy explorációs IND –investigational new drug vizsgálatok. Az első ilyen vizsgálatot, mely a fázis I vizsgálat előtt van, 2005-ben engedélyezte az FDA. Kis létszámú önkénteseken, viszonylag rövid idő alatt zajlik kis dózis alkalmazása mellett, ezért a hatóságok kevésbé szigorúak. A kis dózisú adagolások mellett igazolható, hogy a gyógyszer valóban az állatkísérletek során bizonyított módon viselkedik az emberi szervezetben, hogy humán farmakokinetikai adatot lehet gyűjteni, hogy jobban tervezhetővé válik a humán fázis I. vizsgálatok dózistartománya.

### **2.3.3. Fázis I. vizsgálatok**

Ez az első szakasz, amikor a készítményt embereken alkalmazzák. A vizsgálatok elvégzését, mivel nagy kockázatot jelent, világszerte csak az erre felkészült klinikai farmakológiai vizsgálóhelyeken engedélyezik. A fázis I-ben alkalmazandó dózistartomány meghatározását követően kezdik a vizsgálatot, minden esetben egészséges önkénteseken, kis létszámban (20-200). Ebbe a fázisba gyermekek nem vonhatók be, illetve onkológiai vizsgálatokban összevont fázis I- II vizsgálatokkal indítják a humán fázisokat, mert egészséges embernek nem lehet bejuttatni

daganatellenes hatóanyagot. A vizsgálat időtartama általában 1 év. A cél, hogy megállapítsák a biztonságosságot, a maximálisan tolerálható humán dózist, a legnagyobb gyakoriságú heveny mellékhatásokat, a humán farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokat. Két típust különböztetünk meg, mégpedig a fázis I/a, amelyben az egyszeri növekvő dózisu adagolási rendet alkalmazzák, a másik pedig a fázis I/b amelyben az ismétlődő, növekvő dózisu adagolási rend a vizsgálat jellemzője. Mivel a résztvevő önkéntesek számára egészségügyi előnyt nem jelent a vizsgálat, önkéntesdíj fizethető a vizsgálat ellenében. A további fázisokban ilyen díj nem adható, legfeljebb a részvétellel összefüggő költségeket lehet téríteni.

#### **2.3.4. Fázis II. vizsgálatok**

Ebben a fázisban a hatóanyagot betegeken alkalmazzák, nagyobb létszámban (100-300 beteg). Minden esetben randomizált, kontrollosak, rendszerint dupla vak maszkolásúak a vizsgálatok. Feltétel, hogy a szer indikációjának megfelelő betegségben szenvedjen a beteg és más gyógyszert ne szedjen, vagy a kísérőgyógyszer elhagyható legyen. Cél a biztonságosság megítélése, a terápiás farmakodinámiás (hatékonysági), farmakokinetikai adatok gyűjtése, a legnagyobb gyakoriságú heveny mellékhatások azonosítása. Általában 2 évet vesz igénybe.

Említést tennék az összevont fázis I/II. vizsgálatokról, melyeket speciális esetekben végeznek például daganatellenes szerek esetében illetve olyan vegyületek esetében, amelyek kizárólag gyermekek, csecsemők kezelésére szolgálnak. Ebben az esetben a vizsgálat alanyai nem egészségesek, hanem a fázis II. vizsgálat szempontjai szerint bevont betegek, viszont a vizsgálatok a fázis I. körülmények között, fázis I vizsgálóhelyen zajlanak. Ezt követően a gyógyszer fejlesztése a fázis II. vizsgálattal folytatódik.



### **2.3.5. Fázis III. vizsgálatok**

Nagy ismertségnek örvend, többzetes (5000-7000) beteglétszám bevonásával, ez a fázis teszi ki a regisztráció előtt végzett klinikai vizsgálatok több mint 80%-át. Sok vizsgálóhelyen zajlik, melyek rutin betegellátó intézmények kórházi osztályok, ambulanciák, háziiorvosi rendelők. Rendkívül költséges fázis, ami tervezési szervezési és logisztikai nehézségekkel van karöltve. Cél a farmakodinámiás hatás igazolása, összehasonlítás kompetitív gyógyszerekkel, adagolási rend finomítása, mellékhatások azonosítása, farmakokinetikai , farmakoökonómiai adatok gyűjtése. Ha a készítmény megfelel a gyógyszer-regisztrációs követelményeknek és a bizonyítékon alapuló orvoslás minőségbiztosítási elvárásainak, akkor megindulhat a nemzetközi törzskönyvezési eljárás, melynek alapján a készítményt gyógyszerként elismerik és engedélyezik az alkalmazását. Ez a fázis 4-6 évet ölel fel.

### **2.3.6. Fázis IV. vizsgálatok**

A forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerről további adatokat gyűjtenek a gyógyszer egész piaci élete alatt ebben a fázisban. Cél a terápiás hatékonyság részletes igazolása, az indikáció, az adagolási rend pontosítása, a teljes mellékhatásprofil azonosítása, a kompetitív szerekkel, szembeni terápiás differenciálás.

### **2.3.7. Egyéb fázisvizsgálatok**

A gyógyszerfejlesztés pre- és postregisztrációs időszakában is végeznek az adott időszakban látszólag összhangban nem lévő, vagy a hagyományos besorolásba nehezen beilleszthető fázisú klinikai vizsgálatokat.

Ide tartoznak például:

- Farmakokinetikai vagy ételinterakciós vizsgálat, még nem regisztrált készítménnyel.
- Speciális farmakokinetikai vizsgálat regisztrált készítménnyel.
- Fázis V. vizsgálatok. A spektrum az új indikáció kutatásától a napjainkra teljesen önálló entitássá vált beavatkozással nem járó vizsgálatokig terjed.

## 2.4. Hazai törvényi háttér

### 35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról

**2.§1. bekezdés:** A nemkívánatos esemény, mellékhatás, súlyos mellékhatás, vagy súlyos nemkívánatos esemény, nem várt mellékhatás, SUSAR definiálása.

**3.§1. bekezdés:** Minden klinikai vizsgálatot, beleértve a biohasznosulás és bioegyenértékűség vizsgálatokat is, a helyes klinikai gyakorlat elveinek megfelelően, a Helsinki nyilatkozattal (mely az orvosi kutatásetikai elveiről szól) összhangban kell megtervezni, elvégezni és jelenteni. A helyes klinikai gyakorlat (GCP) hatályos szövegét a GYEMSZI magyar nyelven közzéteszi.

**3.§2. bekezdés:** A klinikai vizsgálatok tervezése és végzése során a szakmai szabályoknak, különösen az Európai Bizottság által közzétett klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos mindenkor hatályos útmutatónak megfelelően kell eljárni.

**5.§1. bekezdés:** Klinikai vizsgálatot végezni, vizsgálati készítményt emberen alkalmazni, csak a GYEMSZI engedélyével, meghatározott feltételek mellett és engedélyezett vizsgálati terv előírásai szerint lehet folytatni.

**14.§2. bekezdés:** Az IKEB feladata a vizsgálati alanyok jogainak, biztonságának védelme.

**21.§1. bekezdés:** A vizsgáló a vizsgálati helyszínen előforduló minden súlyos nemkívánatos eseményről haladéktalanul értesíti a megbízót és az IKEB-et, kivéve azokat, melyek az összeállított ismertető szerint nem minősülnek azonnal jelentendőknek. A vizsgáló a haladéktalan értesítést követően írásos értesítést is küld az előbb említetteknek. Az értesítésben és az írásos jelentésben, a vizsgálatban résztvevő alany, csak az egyedi kódjával azonosítható.

**22.§1. bekezdés:** A megbízónak gondoskodnia kell, minden tudomására jutott halált, vagy életet veszélyeztető SUSAR haladéktalan, de legkésőbb 7 napon belüli jelentéséről az EMA Eudra Vigilance adatbázisába, a GYEMSZI az ETT KFEB és

az EGT- megállapodásban részes érintett állam illetékes hatósága számára. A megbízó köteles nyolc napon belül jelenteni a mellékhatás utánkövetése során nyert jelentős adatokat is.

**22.§2. bekezdés:** A megbízó köteles minden egyéb SUSAR jelentéséről gondoskodni haladéktalanul, de legkésőbb tizenöt napon belül az EMA Eudra Vigilance adatbázisba, a GYEMSZI, az ETT KFEB és az EGT- megállapodásban részes illetékes államok hatósága felé.

**22.§3. bekezdés:** A megbízó, minden SUSAR-ról, ami az adott vizsgálati készítménnyel összefügg, időszakosan jelentést készít, és összesítő lista formájában tájékoztatja valamennyi vizsgálatvezetőt, aki a vizsgálatban részt vesz.

**22.§4. bekezdés:** A megbízó a klinikai vizsgálat teljes időtartama alatt a vizsgálattal kapcsolatban előforduló minden súlyos feltételezett mellékhatásról, illetve a vizsgálati alanyok biztonságáról évente egyszer elektronikusan jelentést küld a GYEMSZI-nek, az ETT KFEB-nek és az EGT-megállapodásban részes érintett állam illetékes hatóságának.

**22.§5. bekezdés:** A GYEMSZI nyilvántartást vezet a tudomására jutott SUSAR-okról. A nem kereskedelmi vizsgálatok esetében a GYEMSZI a tudomására jutott SUSAR-okat haladéktalanul jelenti az EMA Eudra Vigilance adatbázisba.

## **2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról.**

**5.§ 1. bekezdés:** A forgalomba hozatali engedélyről szól. A gyógyszer csak akkor hozható forgalomba, ha forgalomba hozatalát a gyógyszerészeti államigazgatási szerv vagy a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet az 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet, vagy az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet alapján az Európai Bizottság engedélyezte.

**18.§1. bekezdés:** A forgalomba hozatali engedély jogosultja nyilvántartja és bejelenti az EGT - megállapodásban részes államokban, vagy harmadik országban bekövetkező a beteg, vagy egészségügyi dolgozó által bejelentett vagy engedélyezés utáni vizsgálatok során feltételezett mellékhatásokat.

**18.§2. bekezdés:** Az egészségügyi dolgozó köteles a tudomására jutott, vagy az általa észlelt feltételezett mellékhatást azonnal jelenteni a gyógyszerészeti államigazgatási szervnek.

**18.§4. bekezdés:** A gyógyszerészeti államigazgatási szerv a tudomására jutott farmakovigilanciával kapcsolatos adatokat értékeli és, ha sürgős intézkedést tart szükségesnek, értesíti az európai uniós tagállamokat és az Európai Gyógyszerügynökséget.

**18.§5. bekezdés:** Az OGYI a gyógyszer forgalmazását felfüggesztheti, és megtilthatja a gyógyszer alkalmazását, ha a tudomására jutott adatok arra utalnak, hogy a gyógyszer az egészségre káros, hogy a gyógyszerrel nem érhető el terápiás eredmény, hogy a gyógyszer kockázatának és várható előnyök aránya oly módon változott meg, hogy kétségesse vált a biztonságosság.

## **15/2012. (VIII. 22.) EMMI rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról**

**3.§ Farmakovigilancia rendszer:** A forgalomba hozatali engedély jogosultja a farmakovigilancia-rendszerben összegyűjtött minden információt kiértékel, megvizsgálja a kockázat minimalizálására és megelőzésére rendelkezésre álló lehetőségeket, és meghozza a megfelelő intézkedéseket.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja folyamatosan elvégzi a farmakovigilancia-rendszerének ellenőrzését és a törzsdokumentációban feltünteti az ellenőrzés főbb megállapításait.

## **6.§ A feltételezett mellékhatások bejelentése, nyilvántartása.**

**1. bekezdés:** A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a feltételezett mellékhatásra vonatkozó nyilvántartások az EGT-n belül egy helyen elérhetők legyenek.

**2. bekezdés:** Köteles kivizsgálni a forgalomba hozatali engedély jogosultja minden feltételezett mellékhatásra vonatkozó bejelentést, mely betegtől, vagy egészségügyi dolgozótól érkezik.

### **2.4.1.EU jogszabályok:**

**Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelve az emberi felhasználású gyógyszerek közösségi kódexéről:** Ez a szabályozás kiterjed a forgalomba hozatalra, gyártás és importra, címke és betegtájékoztatóra, gyógyszerek osztályozására, nagykereskedelemre, tájékoztatásra, reklámozásra, farmakovigilanciára a felügyelet és szankciókra.

### **2001/20/EK irányelv 16. cikkely (1-4.)**

A vizsgálatvezetőnek a súlyos mellékhatást, a vizsgálati tervben kritikusként jelzett mellékhatásokat és/vagy a laboratóriumi rendellenességeket jelentenie kell a megbízónak. Egy résztvevő halála esetén tájékoztatni kell a megbízót és az etikai bizottságot.

### **2001/20/EK irányelv 17. cikkely**

- (1)** A megbízó köteles jelenteni minden feltételezett, súlyos, váratlan, halálos, vagy életveszélyes mellékhatást a tudomás megszerzésétől hét napon belül minden érintett tagállamnak. Az egyéb feltételezett, súlyos, váratlan mellékhatást a tudomásra jutástól tizenöt napon belül köteles jelenteni az illetékes hatóságnak és az etikai bizottságnak. A megbízónak a vizsgálatvezetőt is értesítenie kell.
- (2)** A megbízó évente jelentést készít az etikai bizottság és az érintett tagállamok számára a feltételezett és súlyos mellékhatásokról.

## **Szakmai Guide Line a GCP / Good Clinical Practice/ Helyes Klinikai Gyakorlat**

Az embereken végzett klinikai vizsgálatok tervezésének, kivitelezésének, dokumentálásának, és jelentésének nemzetközi, etikai és tudományos minőségi követelményrendszere, melynek betartása kötelező. A klinikai vizsgálatba bevont személyek jogai, biztonsága és jóléte megfelelő védelemben részesül ezen irányelv betartásával. Célja a klinikai vizsgálatok minőségi kontrolljának biztosítása, az adatok hitelességének biztosítása.

### **2.5. Változások a nemkívánatos események jelentésével kapcsolatban**

2011. okt. 1-től a SUSAR jelentéseket az Eudra Vigilance rendszeren keresztül az „OGYI” organisation ID-re kell küldeni. ( A spontán mellékhatásokat továbbra is az „OGYIP” organisation ID-re kell küldeni.

Az éves gyógyszerbiztonsági jelentéseket 2011. szept. 1-től az ICH E2F guideline szerinti formátumban kell benyújtani (Development Safety Update Report). A kísérőlevélen fel kell tüntetni a 3005 ügycsoport azonosító számot és 2011. okt. 1-től a DSUR jelentéseket cd-n kell benyújtani a Klinikai Vizsgálatok Osztályának címezve.

Fontos információ, hogy kizárólag a magyarországi SUSAR-okat kell bejelenteni a GYEMSZI-OGYI-ba!

Kereskedelmi célú vizsgálat esetén kizárólag az EudraVigilance rendszeren keresztül fogadjuk a klinikai vizsgálatokból származó sürgősséggel jelentendő egyedi mellékhatás jelentéseket.

Egyéb információk:

A sürgős biztonságossági intézkedést igénylő új információról (Safety Notification Letter) haladéktalanul, de legkésőbb 24 órán belül értesíteni kell írásban a GYEMSZI-OGYI-t. Akkor kell ilyet kiküldeni, ha a súlyos mellékhatás jelentékeny mértékben érinti a vizsgálat lebonyolítását, vagy növeli a vizsgálatban résztvevőkre irányuló kockázatot (pl. hatástalanság igazolása a kezelés elmaradása esetén életet veszélyeztető betegségben szenvedő populációban, állatkísérletes vizsgálatokból

származó új, jelentős biztonságossági információ, a szponzor azonos vizsgálati gyógyszerével, más országban végzett vizsgálat idő előtti leállítása, vagy felfüggesztése biztonságossági okból).

Éves biztonságossági jelentést (ASR, Annual Safety Report vagy Development Safety Update Report, DSUR) a GYEMSZI-OGYI-nak az adatok záródátumát követő 60 napon belül kell elküldeni. CD-n

### **3. Anyag és módszer**

Dolgozatomban a szóban forgó témában széles körű áttekintést végeztem, mind az internet adta lehetőségeket kihasználva, mind pedig az oktatási anyagokat felhasználva. Főként a Klinikai vizsgálatok kézikönyvét és a Klinikai farmakológia a gyakorlatban című könyvet, illetve a Dr. Koncsik J. Gábor a Farmakovigilancia című előadásanyagát alkalmaztam. Számomra érdekes téma a generikus gyógyszer-fejlesztés, hasonló biológiai gyógyszerek és a bioekvivalencia vizsgálat témakör, ezért dolgozatomban érintem ezeket a témákat is.



## 4.Eredmények, megbeszélés

### 4.1. Generikus gyógyszer-fejlesztés, hasonló biológiai gyógyszerek

Költséghatékonysági szempontból előnyösebb a követő gyógyszerek alkalmazása. A követő gyógyszerek az eredeti gyógyszerekkel azonos terápiás osztályba tartozó, strukturálisan hasonló, molekuláris módosítással készült vegyületek, azaz kémiai analógok, a generikus készítmények, a szupergenerikumok és a hasonló biológiai gyógyszerek. A WHO adatai alapján a követő gyógyszerek aránya 60%-os. A követő gyógyszerekkel kapcsolatos nézetek ellentmondásosak, mert akadnak, akik szerint az efféle fejlesztések elvonják az erőforrásokat az innovatív kutatási irányoktól, és kevésbé ösztönzik a gyógyszeripar fejlődését. Más vélemények szerint viszont hasznosak ezek a készítmények, mivel számos előnnyel rendelkeznek, például a terápiás választékot szélesítik, az úttörő gyógyszernél kedvezőbb a mellékhatásspektrum, és árban is barátságosabb, illetve a fejlődő országok számára is jobban elérhetők.

#### 4.1.1. Generikus készítmények

A generikum, az eredeti, szabadalmaztatott készítmény, szabadalmi és adatkizárólagossági jogának lejárta után forgalomba hozatalra engedélyezett, az originalitással alapvetően hasonló termék, melyben az eredetivel azonos az aktív hatóanyagok minőségi és mennyiségi összetétele azonos, vagy hasonló, a gyógyszerészeti forma az eredeti termékkel biológiailag egyenértékű, sem biztonságossága, sem pedig hatásossága terén nem különbözik az eredeti terméktől.

A terápiásan egyenértékű termékek, azonos hatóanyagot tartalmaznak, az új terméknek az összehasonlítás alapjául szolgáló eredeti termékkel azonos a hatásossága és biztonságossága. A bioekvivalencia- vizsgálat a terápiás egyenértékűség igazolására szolgál. A biológiailag egyenértékű gyógyszerek azonos alkalmazási körben a kezelés során egymással helyettesíthetők, mivel a gyógyszerelváltás sem a terápiás hatékonyságot, sem pedig az alkalmazás biztonságát nem befolyásolja. Az EU-ba a generikumok, egyszerűsített engedélyezéssel kerülhetnek forgalomba, mivel a klinikai hatékonyságuk igazolására nincs szükség,

mert ez már az eredeti termék engedélyeztetése során már lezajlott. A generikumokat is szigorú minőségügyi követelményeknek megfelelően kell előállítani, a GMP (Good Manufacturing Practice)-nek megfelelően.

#### **4.2. Bioekvivalencia vizsgálat**

A biológiai egyenértékűség (bioequivalence) igazolására az összehasonlító biohasznosulás vizsgálat szolgál. A bioekvivalenciai vizsgálatok egy vizsgálati centrumú, sajátos projektek, melyeknek végrehajtására akkreditált fázis I. vizsgálóhelyen kerül sor hazánkban. Az eredeti hatóanyag forgalomba hozatali engedélyezését követően, mintegy fázis IV vizsgálatként hajtják végre a vizsgálatokat, de a hatóanyag most új készítményben szerepel, ezért követelményrendszerükben valójában fázis I vizsgálatok is. Az összehasonlító biológiaihasznosulás- vizsgálat célja a jellemző farmakokinetikai paraméterek meghatározása. Ebben a vizsgálatban nem cél a gyógyszer terápiás, vagy biztonsági profilja egyenértékűségének igazolása, mert az összehasonlítás alapja az a feltételezés, hogy kapcsolat áll fenn a hatóanyag, és/vagy metabolitjainak vérszintje és a toxikus/terápiás hatások között. A kétperiódusú, keresztezett (önkontrollos) elrendezés a leggyakoribb. A párhuzamos, vagy ismételt adagolással járó elrendezések is szükségessé válhatnak a hosszú felezési idejű, vagy a nagy variabilitású készítmények esetében. A bioekvivalenciai vizsgálatokban a részt vevő önkéntesek számának megállapítását biostatistikai módszerrel, elemszámbecsléssel végzik. Általában 24-36 fő, de a nagy egyéni variabilitást mutató készítmények vizsgálata esetében lehet 100 fő is. Ha a résztvevők, egészségesek, ez minimalizálja a változékonyságot és elősegíti a készítmények közötti eltérések könnyebb észlelését. Ha a gyógyszeradagolás egészséges önkéntesekre nézve súlyos kockázattal jár, akkor betegeken hajtják végre ezeket a vizsgálatokat. Mindkét nem képviselteti magát 18 és 50 éves kor között. Fontos a testtömeg index kiszámítása és az élvezeti szerek nélkülözése a bevételekhez. A vizsgálat sikerességéhez meg kell tervezni az önkéntesek étrendjét, folyadékbevitelét és fizikai terhelésük mértékét. A bioekvivalencia vizsgálatban a farmakokinetikai adatok objektívek, a biztonságosság pedig szubjektív elem, ezért fontos, hogy a Vizsgálók Kézikönyvében lévő potenciális mellékhatásként lévő panaszokra ki kell térni.

Normál esetben az anyavegyület koncentrációadatai alapján értékeljük a biológiai hasznosulást és a bioekvivalencia teljesülését. Az analitikai meghatározások a Helyes Laboratóriumi Gyakorlat alapján történik, ellenőrzött módszerrel. A biológiai egyenértékűség bizonyításához az adatok statisztikai elemzése szükséges. Az FDA utólagos elemzése alapján 5%-on belüli ingadozást észlelt a teszt- és referenciakészítmények AUC- (a plazmakoncentráció- idő görbe alaki megjelenése és a görbe alatti terület) értékei között.

### **4.3. A biológiai egyenértékűség különleges esetei**

A bioekvivalencia kimondásához nem kell feltétlenül humán bioekvivalencia-vizsgálatot végezni, mert a biológiai egyenértékűség in vitro kioldódási vizsgálatokkal is elbírálható. A magas oldékonyságú és magas permeabilitású anyagok esetében elegendő a bizonyításhoz az in vitro egyenértékűség.

Helyi készítmények esetében (pl: inhalációs, rectalis) amelyek nem szívódnak fel, vagy a plazmaszintek nem tükrözik a helyi gyógyszerkoncentrációt, a bioekvivalencia nem értelmezhető, ezért farmakodinamikai, vagy összehasonlító vizsgálatok jöhetnek szóba.

A szabályozott hatóanyag-felszabadulású készítményeknél a bioekvivalencia kimutatásánál igazolni kell, hogy a formuláció farmakokinetikai viselkedése a hirdettnek megfelelő, egyszeri adagolásnál egyensúlyi állapotban éhgyomorra és étkezés után is egyenértékű.

### **4.4. Hasonló biológiai gyógyszerek**

#### **4.4.1. Biológiai gyógyszerek**

Innovatív gyógyszerfejlesztés, a preklinikai –fázis, molekula felfedezés és előállítás élő szervezetekben történik. A kémiai gyógyszereknél jóval nagyobb, térbeli elrendeződésükben jóval összetettebb, változékonyabb anyagok, általában fehérjék. Szájon át általában nem adhatók, így injekciós formában vannak. A kezelés során immunreakció léphet fel, ezért fontos az immunogenitásuk vizsgálata. Előállításakor a sejtbe, vagy mikroorganizmusba juttatják be a kívánt proteint kódoló gént. A fehérje bioreaktorban, vagy fermentorban fejlődik, majd dúsítási-tisztítási

folyamatokon megy keresztül. A kivonás után biológiai gyógyszerkészítménnyé stabilizálják és formulálják a fehérjét (pl: interferon, inzulin, növekedési hormon, véralvadási faktorok).

#### **4.4.2. Hasonló biológiai gyógyszerek**

Az eredeti biológiai gyógyszer utángyártott termékek, melyeknek a hatásmechanizmusuk megegyezik az eredeti készítményével és azonos javallati körben használják fel őket. A kémiai azonosság nem teljesülhet teljes mértékben, mert komplex molekuláról van szó. Ezeknél a hatóanyagoknál nem értelmezhető a biológiai ekvivalencia, így a regisztrációhoz klinikai vizsgálatokkal kell igazolni a terápiás egyenértékűséget.

#### **4.5. Néhány példa biológiai gyógyszerrel végzett kutatásra**

1. „A biológiai terápiák új korszakot nyitottak a reumatológiában. Átütő lehetőséget és sikert jelentenek számos gyulladásos reumás betegségben mint a rheumatoid arthritis, spondylarthritisek, juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica – kezelésében csakúgy, mint más immun patogenezisű kórképben (pl. Crohn-betegség, psoriasis vulgaris).Ezen betegségek patogenezisének egyik kulcsfontosságú eleme a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF-ALFA), amelynek gátlása adekvát terápiás célpontot jelent. Összességében e kórképek vonatkozásában a TNF-ALFA-gátló terápiák 70%-ban járnak eredménnyel, amely eredmény jelenti a tünetek enyhülésén túl az életminőség javulását, a strukturális progresszió gátlását, alacsony betegségaktivitás vagy remisszió létrejöttét. A fennmaradó 30%-ban e készítmények is hatástalanok. A jelenlegi gyakorlat szerint ilyen esetben növelhetjük az adott inhibitor dózisát, csökkenthetjük a beadások közti időtartamot, válthatunk másik TNF-ALFA-inhibitorra vagy más hatásmechanizmusú készítményre. Az, hogy mikor melyik a helyes választás attól függ, hogy mi a kezelés eredménytelenségének az oka. A hatástalanság lehet primer, amikor a kezelésnek kezdettől fogva nincs terápiás hatása. Ilyenkor revideálni kell a diagnózis helyességét és a megválasztott terápiás célpont adekvát voltát. A hatástalanság lehet másodlagos, amikor kezdeti eredményességet követően a kezelés hatását veszti, a betegség ismét romlani kezd. Ilyen esetekben feltételezik,

sőt igazolták a készítmény immunogenitását, gyógyszer elleni antitest megjelenését. (Vincent FB et al: Ann Rheum Dis. 2013; 72, 165-178). „<sup>2</sup>

2. „A TNF- $\alpha$ -gátló szerek kifejlesztése nagy előrehaladást jelentett a gyulladással járó ízületi betegségek kezelésében. Az adalimumab az első teljesen humán IgG1 monoklonális antitest; a TNF interakcióját gátolja a p55 és p75 sejtfelszíni receptorokkal, ezáltal közömbösíti ezen citokin hatását. Megfelelően tervezett, placebokontrollos vizsgálatok során igazolódott, hogy az adalimumab csökkenti a betegség tüneteit, javítja az életminőséget és mérsékeli a radiológiailag észlelhető ízületi károsodásokat rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában és arthritis psoriaticában szenvedő betegek esetében. A gyógyszer általában jól tolerálható; a követéses vizsgálatok igazolták, hogy adása során súlyos mellékhatások előfordulási gyakorisága hasonló volt, mint a TNF- $\alpha$ -t nem kapó betegeknél. Ez az összefoglaló áttekinti az elmúlt időszak adatait az adalimumab gyulladással járó reumatológiai kórképekben kifejtett hatásáról és biztonságosságáról. „<sup>3</sup>

---

2

[http://www.elitmed.hu/ilam/gyermekreuma/a\\_biologiai\\_terapiak\\_immunogenitasanak\\_klinikai\\_jelentosege\\_a\\_tumornekrozis\\_faktor\\_alfa\\_gatlok\\_kapcsan\\_11398/](http://www.elitmed.hu/ilam/gyermekreuma/a_biologiai_terapiak_immunogenitasanak_klinikai_jelentosege_a_tumornekrozis_faktor_alfa_gatlok_kapcsan_11398/)

3

[http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/magyar\\_immunologia/adalimumabkezeles\\_gyulladasos\\_reumatologiai\\_korkepekben-386/](http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/magyar_immunologia/adalimumabkezeles_gyulladasos_reumatologiai_korkepekben-386/)

3. „A Crohn-betegség krónikus gyulladós betegség; a gastrointestinalis traktus bármely területét érintheti. Patogenezise csak részben ismert, különböző környezeti és host - például genetikai, epithelialis, immunológiai és nem immunológiai - tényezők együttesen vezetnek a krónikus gyulladós folyamat elindításában, amelyben a proinflammatoricus citokinek közül Crohn-betegségben a TNF- $\alpha$  játssza az egyik legfontosabb szerepet. A Crohn-betegség kezelése jelentősen változott az elmúlt években. A konvencionális (aminoszalicilátok, szteroidok és immunszuppresszív) szerek szerepét újraértékelték. Az utóbbi években a Crohn-betegség patogenezisének pontosabb megismerése számos új, specifikus (köztük TNF- $\alpha$ - és TNF- $\alpha$ -receptor-ellenes) biológiai szer kifejlesztéséhez vezetett. Az összefoglalóban a szerző az egyik új anti-TNF- $\alpha$  szerrel, az adalimumabbal Crohn-betegeken végzett kezelések eredményeit foglalta össze. „<sup>4</sup>

---

4

[http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/magyar\\_immunologia/az\\_adalimumabkezeles\\_jelentosege\\_crohn\\_beteg\\_segben-391/](http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/magyar_immunologia/az_adalimumabkezeles_jelentosege_crohn_beteg_segben-391/)

## 5. Összefoglalás

Nagy örömmre szolgált, hogy a dolgozatom kapcsán mélyebb betekintést nyerhettem a farmakovigilanciába, azaz a gyógyszerbiztonság témakörébe. A napjainkban az egyre nagyobb ütemben fejlődő gyógyszeriparban, ahol a gyógyszerkínálat széles palettájából választhat, mind a beteg, mind pedig a kezelőorvos, fontos, hogy megőrizzük a biztonságos gyógyszeralkalmazást. A törzskönyvezés előtti klinikai kutatási fázisban, a készítmény hatékonyságáról nyerünk képet, viszont a kis létszámban bevont betegek miatt és a rövid ideig történő alkalmazás miatt, nem tudjuk meghatározni pontosan a szer biztonsági profilját. A törzskönyvezéskor, tehát a gyakrabban előforduló mellékhatásokról vannak adataink, viszont a ritka, speciális betegcsoportokban megmutatkozó mellékhatásokról nincsenek adatok.

A mellékhatás megjelenése felerősítheti a betegség tüneteit, komplikálhatja a gyógyszeres terápiát, ronthatja a beteg életminőségét, késleltetheti a gyógyulást. Ezek miatt tehát nagyon fontos a piacra kerülést követően folyamatosan jelenteni, nyomon követni, figyelni és gyűjteni a mellékhatásokat, mert így kiderül a tényleges hatások milyensége. A mellékhatások előfordulása országonként is változik, mert eltérő a populációk genetikai sajátosságai, a betegségek előfordulásai, a gyógyszer előállítás, a gyógyszerhez való hozzáférés lehetősége. Minden országban, ahol klinikai kutatás folyik, jelenteni kell a hatóságoknak a mellékhatásokat, mert a begyűjtött adatokat időszakosan gyógyszerbiztonsági szempontból kiértékelik, és ha az eredmények alapján a készítmény alkalmazási előírásának a módosítása szükséges, ki is vonhatják a forgalomból. Az egészségügyi szakemberek mellett nélkülözhetetlen a betegek bejelentésének nyomon követése is, erre ad lehetőséget például az Eudra Vigilance hozzáférés, illetve, hogy a közeljövőben nemzeti web portálokat hoznak létre, melyek szintén hozzájárulnak a hatékonyabb mellékhatás figyeléshez.

*„Salus aegroti suprema lex esto!” (A beteg érdeke a legfőbb törvény!)*

## 6. Irodalomjegyzék

1. Lanker Géza, Renczes Gábor, Antal János: Klinikai vizsgálatok kézikönyve; SpringMed Kiadó 2009.
2. Gachályi Béla, Lakner Géza, Borvendég János: Klinikai farmakológia a gyakorlatban ; Springer Tudományos Kiadó, 2003.
3. Dr. Koncsik J. Gábor előadásanyaga : Pharmakovigilancia , Miskolc 2014.
4. Dr. Pallós Júlia Farmakovigilancia története/alapok –szemelvények című előadás anyaga
5. <http://www.marketingpirula.hu/cikkek/eloterben-a-gyogyszerbiztonsag/>
6. [http://www.gyogyszeresztortenet.hu/letolt/Merfoldkovek\\_a\\_gyogyszeres\\_terapia\\_torteneteben.pdf](http://www.gyogyszeresztortenet.hu/letolt/Merfoldkovek_a_gyogyszeres_terapia_torteneteben.pdf)
7. <http://criticalbiomass.blog.hu/2006/05/24/tgn1412>
8. <http://www.farmakovigilancia.hu/node/2>
9. <http://www.gyogyszerbiztonsag.hu/node/10>
10. [http://www.medicalonline.hu/eu\\_gazdasag/cikk/gyogyszermellekhatas\\_mar\\_a\\_beteg\\_is\\_jelentheti](http://www.medicalonline.hu/eu_gazdasag/cikk/gyogyszermellekhatas_mar_a_beteg_is_jelentheti)
11. [http://www.ogyi.hu/dynamic/evjel2004\\_2007\\_1.pdf](http://www.ogyi.hu/dynamic/evjel2004_2007_1.pdf)
12. [http://www.ogyi.hu/MELLEKHATAS\\_BEJELENTES/](http://www.ogyi.hu/MELLEKHATAS_BEJELENTES/)
13. [http://www.ett.hu/tukeb/emmi\\_15\\_2012.pdf](http://www.ett.hu/tukeb/emmi_15_2012.pdf)
14. [http://www.elitmed.hu/ilam/gyermekreuma/a\\_biologiai\\_terapiak\\_immunogenitasanak\\_klinikai\\_jelentosege\\_a\\_tumornekrozis\\_faktor\\_alfa\\_gatlok\\_kapcsan\\_11398/](http://www.elitmed.hu/ilam/gyermekreuma/a_biologiai_terapiak_immunogenitasanak_klinikai_jelentosege_a_tumornekrozis_faktor_alfa_gatlok_kapcsan_11398/)
15. [http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/magyar\\_immunologia/adalimumabkezeles\\_gyulladasos\\_reumatologiai\\_korkepekben-386/](http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/magyar_immunologia/adalimumabkezeles_gyulladasos_reumatologiai_korkepekben-386/)