

IV. DIO DOKUMENTACIJE

PRETKLINIČKA I KLINIČKA

ISPITIVANJA

Irena Žarković, dr. med. vet

Zakon o VMP (N.N. 84/2008, N.N.53/2013, N.N. 15/2015)

Pretkliničko ispitivanje VMP

Članak 14.

(1) Pretkliničko ispitivanje je postupak utvrđivanja neškodljivosti VMP, a provodi se prema načelima i smjernicama dobre laboratorijske prakse te u skladu s podacima koje sadržava dokumentacija, koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet VMP.

(2) Pretkliničkim ispitivanjem moraju se utvrditi farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva VMP, na laboratorijskim i ciljnim životinjskim vrstama.

(3) Pretkliničkim ispitivanjem moraju se osigurati podaci o metabolizmu, kinetici i izlučivanju rezidua VMP i odobreno analitičkoj metodi za određivanje rezidua VMP.

Kliničko ispitivanje VMP

Članak 15.

(1) Kliničko ispitivanje je ispitivanje koje se provodi na životinjama i u skladu s planom ispitivanja, radi otkrivanja ili provjere farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava jednog ili više ispitivanih VMP i otkrivanja nuspojava ili međusobnog djelovanja jednog ili više ispitivanih VMP, a radi utvrđivanja neškodljivosti i/ili djelotvornosti VMP u ciljnih životinjskih vrsta.

(2) Postupak kliničkog ispitivanja VMP provodi se nakon analitičkog i pretkliničkog ispitivanja.

(3) Postupak kliničkog ispitivanja provodi se u skladu s načelima i smjernicama dobre kliničke prakse, dobre laboratorijske prakse i načelima etike u veterinarskoj medicini te uz obvezu zaštite podataka

SADRŽAJ DOKUMENTACIJE

VMP (osim imunoloških VMP)

IV. DIO



IV.A. PRETKLINIČKE STUDIJE

IV.A.1. FARMAKOLOGIJA

- IV.A.1.1. Farmakodinamika
- IV.A.1.2. Razvoj rezistencije
- IV.A.1.3. Farmakokinetika

IV.A.2. PODNOŠLJIVOST U CILJNIH ŽIVOTINJSKIH VRSTA



IV.B. KLINIČKE STUDIJE

IV.B.1. LABORATORIJSKI POKUSI

IV.B.2. TERENSKI POKUSI

IV.A.1. FARMAKOLOGIJA

IV.A.1.1. Farmakodinamika


- farmakodinamički učinak djelatnih tvari u VMP (mehanizam djelovanja i farmakološki učinci na kojima se temelji preporučena primjena u praksi)
- sveukupna farmakološka procjena djelatne tvari, sa posebnim osvrtom na mogućnost sekundarnih farmakoloških učinaka
- učinci na važnije tjelesne funkcije
- bilo koji učinak ostalih karakteristika proizvoda (poput načina primjene ili formulacije) na farmakološku aktivnost djelatne tvari

IV.A.1.2. Razvoj rezistencije


- podatci o mogućem nastanku otpornih mikroorganizama klinički značajnih za VMP (mehanizam razvoja takve otpornosti)
- predložiti mjere za smanjenje razvoja otpornosti s obzirom na primjenu VMP

IV.A.1.3. Farmakokinetika


Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja u ciljnih vrsta životinja



- opisna farmakokinetika koja omogućuje određivanje osnovnih parametara



- primjena tih parametara u svrhu istraživanja odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu kroz vremensko razdoblje te farmakoloških, terapijskih i toksičnih učinaka



- gdje je primjereno, uspoređivanje kinetike između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utječu na neškodljivost u ciljne vrste životinja i djelotvornost VMP

- dopuna farmakodinamičkih ispitivanja kao pomoć za uspostavljanje učinkovitih režima doziranja (način i mjesto primjene, doza, vremenski razmak između doza, broj primjene VMP itd.)
- utvrđivanje bioekvivalencije odgovarajućim ispitivanjima bioraspoloživosti:
 - pri usporedbi nove formulacije VMP s već postojećom,
 - ukoliko je potrebno, pri usporedbi novog načina ili puta primjene s već postojećim

IV.A.2. PODNOŠLJIVOST U CILJNIM ŽIVOTINJSKIM VRSTAMA

- Istražuje se lokalna i opća podnošljivost
- utvrđivanje znakova nepodnošljivosti i uspostavljanje primjerene razine neškodljivosti koristeći preporučene putove primjene

Rezultati pretkliničkih ispitivanja

Kada je to moguće, dostavljaju se podatci o rezultatima:

- (a) ispitivanja kojima se dokazuje farmakološko djelovanje;
- (b) ispitivanja kojima se dokazuju farmakodinamički mehanizmi koji su temelj lijekovitog učinka;
- (c) ispitivanja kojima se dokazuje glavni farmakokinetički profil;
- (d) ispitivanja kojima se dokazuje neškodljivost za ciljne vrste životinja;
- (e) ispitivanja koja istražuju otpornost.

Sva pretklinička ispitivanja moraju sadržavati:

- (a) sažetak;
 - (b) iscrpni protokol ispitivanja s opisom korištenih metoda, opreme i materijala te podacima o vrsti, dobi, težini, spolu, broju, pasmini ili soju životinja, identifikaciji životinja, dozi, putu primjene i planu davanja proizvoda;
 - (c) statističku analizu rezultata, gdje je primjereno;
 - (d) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti VMP.
- Izostavljanje svih ili nekih gore navedenih podataka, mora se opravdati.

IV.B. KLINIČKE STUDIJE

IV.B.1. LABORATORIJSKI POKUSI

IV.B.2. TERENSKI POKUSI

- Svrha ➡ pokazati ili potkrijepiti učinak VMP nakon primjene u predloženom režimu doziranja putem predloženog puta primjene i naznačiti njegove indikacije i kontraindikacije u skladu s vrstom, dobi, pasminom i spolom životinje, njegove upute za primjenu kao i bilo koje neželjene reakcije koje može prouzročiti.
- Podatci dobiveni tijekom ispitivanja moraju se potvrditi podacima dobivenim u stvarnim terenskim uvjetima
- Studije se provode s kontrolnim životinjama (kontrolirani klinički pokusi). Učinkovitost rezultata uspoređuje se s rezultatima dobivenim od ciljane vrste životinja koje su dobivale VMP, odobren u EU za iste indikacije, istu ciljnu vrstu, ili placebo ili nisu dobivale terapiju. Mora se izvijestiti o svim dobivenim rezultatima, bilo pozitivnim ili negativnim.
- U osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja, trebaju se koristiti utemeljena statistička načela.

Rezultati kliničkih ispitivanja (1)

- a) podatci o istraživaču;
- b) mjesto i datum liječenja/podatci o vlasniku;
- c) protokol ispitivanja (metode, uključujući i metode slučajnog odabira i »slijepog« ispitivanja te podatci o putu primjene, planu primjene, dozi, identifikaciji pokusnih životinja, vrstama, pasminama ili sojevima, dobi, težini, spolu, fiziološkom stanju životinja);
- d) držanje i hranidba (sastav hrane za životinje);
- e) iscrpna anamneza, uključujući pojavu drugih bolesti tijekom ispitivanja;
- f) dijagnoza i metode dijagnostike;
- g) opis kliničkih simptoma;
- h) **precizna identifikacija formulacije VMP primijenjene u kliničkom ispitivanju** te rezultati fizikalnih i kemijskih ispitivanja za odgovarajuću seriju;
- i) doziranje VMP, metoda, put i učestalost primjene te mjere opreza, ako ih je bilo, koje su poduzete tijekom primjene.

Rezultati kliničkih ispitivanja (2)

- j) trajanje liječenja i promatranja;
- k) pojedinosti o drugim VMP koji su bili primjenjivani tijekom ispitivanja i podatci o uočenim interakcijama;
- l) svi rezultati kliničkih ispitivanja, zaključci i statističke analize,
- m) sve pojedinosti o neočekivanim učincima, neovisno o tomu jesu li štetni ili ne, te o svim mjerama koje su zbog toga poduzete;
- n) utjecaj na proizvodnju životinja, ako je primjereno;
- o) učinci na kvalitetu hrane dobivene od liječenih životinja, posebice ako se radi o VMP koji su namijenjeni poboljšanju proizvodnih svojstava.
- p) zaključak o neškodljivosti i djelotvornosti.

IMUNOLOŠKI VMP

DIO 4.

ISPITIVANJE DJELOTVORNOSTI

IV.A. UVOD

1. Opća načela
2. Provođenje ispitivanja

IV.B. OPĆI ZAHTJEVI

IV.C. LABORATORIJSKI POKUSI

IV.D. TERENSKI POKUSI

IV.B. OPĆI ZAHTRAJEVI

1. Izbor antigena ili cjepnih sojeva na temelju epizootioloških podataka.
2. Ispitivanja djelotvornosti provedena u laboratoriju su kontrolirana ispitivanja uključujući netretirane kontrolne životinje osim ukoliko to nije opravdano zbog dobrobiti životinja, a djelotvornost se može dokazati na neki drugi način. **Sva ispitivanja i dobiveni rezultati moraju se opisati bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni.**
3. Djelotvornost imunološkoga VMP mora se dokazati za svaku kategoriju ciljne vrste životinja za koju se preporuča cijepljenje i to za svaki preporučeni put i predloženi način primjene. Na odgovarajući se način ocjenjuje utjecaj koji pasivno stečena i majčinska antitijela imaju na djelotvornost cjepiva. Sve tvrdnje o početku i trajanju imunosti moraju se potkrijepiti podacima iz ispitivanja.
4. Dokazuje se **djelotvornost svakog sastojka polivalentnog kombiniranog imunološkog VMP**. Ukoliko se preporučuje primjena proizvoda u kombinaciji ili istodobno s drugim VMP, mora se dokazati njihova **kompatibilnost**.

5. Ako je proizvod dio preporučenog programa cijepljenja mora se dokazati njegov potičući ili pojačavajući učinak, ili njegov doprinos djelotvornosti programa u cjelini.
6. Primijenjena doza mora odgovarati količini proizvoda koji se preporuča za primjenu, a serija koja se koristi mora biti u skladu s proizvodnim postupkom.
7. Ukoliko postoji izjava o kompatibilnosti s drugim imunološkim VMP u sažetku opisa svojstava, mora se ispitati djelotvornost kombinacije i navesti sve poznate interakcije s drugim VMP. Istovremena/simultana primjena dopuštena je ako je potkrijepljena odgovarajućim ispitivanjima.
8. Za dijagnostičke imunološke VMP koji se primjenjuju na životinjama, podnositelj zahtjeva mora navesti kako tumačiti reakcije na proizvod.
9. Za cjepiva namijenjena razlikovanju između cijepljenih i zaraženih životinja (“markirana cjepiva”), ukoliko se tvrdnja djelotvornosti oslanja na *in vitro* dijagnostičke testove, mora se osigurati dovoljno podataka o dijagnostičkim testovima kako bi se omogućilo razlikovanje porijekla proutijela.

IV.C. LABORATORIJSKI POKUSI

1. Dokazivanje djelotvornosti provodi se u dobro kontroliranim laboratorijskim uvjetima izazivačkom infekcijom nakon cijepljenja ciljnih životinja u preporučenim uvjetima. Uvjeti izazivačke infekcije moraju biti što sličniji uvjetima prirodne infekcije, a podatci o soju koji se koristi za infekciju moraju biti navedeni. Za živa cjepiva koriste se serije koje sadrže najmanji titar (*engl.* potency). Za druge proizvode koriste se serije koje sadrže najmanju količinu deklariranog antigena.
2. Potrebno je specificirati i dokumentirati mehanizam imunosti koji nastaju nakon primjene imunološkog VMP na ciljnim životinjama preporučenim putem primjene (stanični/humoralni, lokalni/opći, klase imunoglobulina).

IV.C. TERENSKI POKUSI

1. Rezultati laboratorijskih ispitivanja moraju biti nadopunjeni podacima terenskih ispitivanja, primjenom reprezentativnih proizvodnih serija opisanih u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet. Neškodljivost i djelotvornost moguće je ispitivati u istom terenskom ispitivanju.
2. Ukoliko laboratorijska ispitivanja nisu dovoljna da bi dokazala djelotvornost, mogu se prihvatiti rezultati terenskih ispitivanja.

Smjernice za ispitivanje učinkovitosti (1)

- Good clinical practice for the conduct of clinical trials on Veterinary medicinal products in the European union
- Evaluation of the safety of veterinary medicinal products for the target animals
- Conduct of pharmacokinetic studies in animals
- Conduct of bioequivalence studies in animals
- Fixed combination products
- Performance enhancers
- Veterinary medicinal products for zootechnical purposes
- Antimicrobials for general veterinary use in target species (Excluding intramammary preparations)
- Anthelmintics: general requirements
- Anthelmintics for swine: specific requirements
- Anthelmintics for bovines and ovines: specific requirements
- Equine anthelmintics: specific requirements
- Anthelmintics for cats and dogs: specific requirements
- Veterinary medicinal products for fluid therapy in case of diarrhoea

Smjernice za ispitivanje učinkovitosti (2)

- Anticoccidials used for the therapy of coccidiosis in chickens, turkeys and geese
- Veterinary medicinal products controlling *Varroa jacobsoni* and *Acarapis woodi* parasitosis in bees
- Demonstration of efficacy of ectoparasiticides
- Veterinary medicinal products administered via the teat duct to lactating cows for the treatment of clinical mastitis
- Veterinary medicinal products administered via the teat duct to lactating cows for the treatment of subclinical mastitis
- Veterinary medicinal products administered via the teat duct to cows at drying off for the treatment of subclinical mastitis and the prevention of new infections
- Local tolerance of intramammary preparations in cows
- Efficacy of veterinary medicinal products for use in farmed aquatic species

IV. DIO DOKUMENTACIJE S OBZIROM NA VRSTU ZAHTEVA

❖ **Za generički VMP/hibridni VMP treba**

- dostaviti podatke koji prikazuju bioekvivalenciju (jednaku bioraspoloživost djelatne tvari generičkog/hibridnog i referentnog VMP-a)
- svaku dodatnu tvrdnju u sažetku opisa svojstava potkrijepiti objavljenom literaturom i/ili dodatnim ispitivanjima
- za intramuskularnu, subkutanu ili transdermalnu primjenu, mora se osigurati dokaz kojim se prikazuje podnošljivost ciljne životinje na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim ispitivanjima o podnošljivosti ciljne životinje

❖ **Slični biološki VMP**

- dopunjeno s podacima o bioekvivalenciji i biodostupnosti
- vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikološka i ostala ispitivanja neškodljivosti i primjerena klinička ispitivanja) određuju se od slučaja do slučaja u skladu s relevantnim znanstvenim smjernicama

❖ **Provjerena primjena u veterinarskoj medicini**

- detaljna znanstvena bibliografija odnosi se na sve aspekte neškodljivosti i djelotvornosti

❖ **VMP koji sadržavaju novu djelatnu ili pomoćnu tvar u veterinarskoj medicini**

- kompletni klinički dio dokumentacije (Centralizirani postupak)

Najčešće primjedbe i pitanja HVI-a

- IV. dio dokumentacije nije priložen ili su priloženi samo sažetci
- priložena dokumentacija ne sadržava sve potrebne studije, odnosno tvrdnje i navodi u SPC-u nisu potvrđeni,
 - pokusima nisu obuhvaćene sve indikacije navedene u SPC-u ili primjena u svih navedenih ciljnih vrsta odnosno kategorija životinja
- priloženi su samo bibliografski podatci u slučaju kada su potrebne kliničke studije
- klinički pokusi provedeni u prošlosti ne zadovoljavaju današnje kriterije za procjenu učinkovitosti
- literaturni podatci ne odnose se na VMP za koji se traži odobrenje nego se dostavljaju istraživanja pojedinih sastojaka tog VMP-a ili dijelovi iz knjiga



Hvala na pažnji!