



Magyarországi  
Klinikai  
Vizsgálatszervezők  
Társasága

A Magyarországi Klinikai Vizsgálatszervezők  
Társasága szakértői véleménye az Európai  
Bizottság "ASSESSMENT OF THE  
FUNCTIONING OF THE "CLINICAL TRIALS  
DIRECTIVE" 2001/20/EC" c. vitaanyagához

Budapest, 2009/12/5

---

BUDAPEST, Üllői út 55. Hungary

[WWW.MKVT.HU](http://WWW.MKVT.HU)

Az EU klinikai vizsgálatokat szabályzó direktívája ( Directive 2001/20/EC) 2004-ben lépett életbe azzal a céllal, hogy egységesítse és egyben harmonizálja az EU -n belül végzett klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos adminisztrációs elvárásokat, miközben továbbra is biztosítsa

- a vizsgálatban résztvevők biztonságát
- a vizsgálatok etikusságát
- a vizsgálatok során keletkezett adatok megbízhatóságát.

Kétségtelen, hogy a Direktíva növelte az EU -ban végzett klinikai vizsgálatok biztonságát és etikusságát, de számos probléma merült fel a Direktíva implementációjából eredően, amelynek következtében az EU versenyhátrányba került klinikai vizsgálatok terén más földrajzi régiókhoz képest.

A vitaanyag konkrét kérdéseit illetően véleményünk a következő:

Ad 1/

A Direktíva feltétlenül elremutató volt abban, hogy egységesíteni próbálja a klinikai vizsgálatok engedélyezési folyamatát, és az EudraCT révén megteremti a negatív eredmények eltagadása elleni védelmet, illetve a nem szakszerű (csaló, etikátlan) vizsgálók kiszűrésének lehetőségét is. Több olyan ország is van, ahol a Direktíva kényszere eredményeként alakult ki olyan EU konform szabályozás, ahol a résztvevők biztonsága jobban megfelel a Direktívának (pl. Bulgária, és bizonyos értelemben Románia is). Igaz ez akkor is, ha ezekben az országokban ezzel párhuzamosan, vagy éppen ezért az adminisztratív nehézségek és költségek azóta nőtték. A vitaanyag bevezetésében részletezett jelenség, melynek lényege az elmúlt években az EU -ban csökkenő tendenciát mutató klinikai vizsgálatok száma, nem hozható kizárólagos összefüggésbe a Direktíva életbe lépésével. A jelenség hátterében inkább az áll, hogy a

partikuláris engedélyezési és jelentési kötelezettségek felett eljár az id•, másrészt van/volt költség•nyük az EU-n kívüli országoknak. Minden helytálló kritika ellenére a Direktíva számos pozitív változást hozott, amire lehet és érdemes építeni.

Ad 2/

A vitaanyag által nyújtott összegzés helytálló. Amennyire a f•leg hazai példákra támaszkodó tapasztalat mutatja, az egyes EU-beli hatóságok, etikai bizottságok valóban más mércével mérnek, és ez sok esetben jelent kényszert a vizsgálatok területi elhelyezésében, illetve protokolljai kialakításában a regisztráció helye szerinti hatóság sajátos igényei miatt. Nem ritka jelenség, hogy egy adott – több EU-s tagországban folyó - klinikai vizsgálat különböz• id•pontban indított engedélyezési eljárásai során az egyik nemzeti hatóság és/vagy etikai bizottság olyan kérdést tesz fel, amelyre vonatkozóan egy másik tagországban már kielégít• választ nyújtottak be, ezáltal jelent•s további késedelmet és többlet adminisztrációt okozva mind a hatóságoknak/etikai bizottságoknak mind pedig a megbízónak. Sajnos, ez a szint• fragmentáltság hozza az EU-t versenyhátrányba az azonos méret• térségekkel szemben (pl. USA, India), ahogy azt a dokumentumban szerepl• számok is mutatják. A szponzorok számolnak azzal, hogy lassabb, bonyolultabb, kiszámíthatatlanabb és sok esetben drágább lesz az adott vizsgálat, ha EU tagországi vizsgáló helyeket is bevonnak. Megoldás lehetne talán az, amit régen, a 2001/20/EC Direktíva el•készítése során többen komolyan felvetettek (egy darabig szerepelt is a draftokban), ha egy (1) EU hatósági, és egy (1) szakmai-etikai vélemény születne az adott multinacionális klinikai vizsgálatra, ami az egész EU-n belül érvényes lenne, amellet, hogy a személyi és a tárgyi feltételeket, bizonyos helyi nyelv• dokumentumokat továbbra is az adott tagország illetékes etikai bizottsága(i) bírálnák el – szigorú (pl. 15 napos) határid• mellett vagy párhuzamos módon. Ez jelent•sen rövidíthetné a „start up” id•t, kiszámíthatóbbá, olcsóbbá és egyszer•bbé tenné a klinikai vizsgálatok engedélyezését az EU-ban. A fent javasolt rendszernek egyik változata lehetne egy olyan rendszer is, amelyben egyes meghatározott vizsgálatokban (pl. az EU-ban már törzskönyvezett készítménnyel tervezett vizsgálatokban, vagy kés•i fázisú, regisztrált készítményekkel,

orális adagolásban végzett vizsgálatok) élne az egy EU -n belüli engedély/vélemény – a helyi nyelv• dokumentumok helyi elbírálása mellett. Egy másik lehetséges út lenne egy egyfajta notifikációs eljárás bevezetése. Az EU kiadja az egységes engedélyt a „központi etikai bizottság” véleménye alapján és a tagállamoknak lenne kb. 15 napja, hogy az adott tagállamban mégse engedjék a vizsgálatot – természetesen ezt megfelelően indokolni kell mind a szponzor, mind pedig az EU felé. Esetleg – hogy ne legyen csak fekete-fehér - be lehet iktatni azt is, hogy a tagállam kiegészítést kérhet, természetesen ezt is indokolnia kell a szponzor és az EU felé egyaránt.

Ad 3/

A vitaanyag helyzetértékelése ezúttal is korrekt. Az adminisztratív költségek emelkedése a hazai engedélyeztetési eljárásokban nem olyan jelentős, mint azt a dokumentum (vagy az ICREL jelentés) állítja, de ennek inkább az lehet az oka, hogy a hazai rendszer a Direktíva előtt is erősen bürokratizált volt. A több hatóság általi párhuzamos értékelési/engedélyezési folyamat (különösen ezek eltérő követelmény -tartalma miatt) valóban jelentősen rontják a tevékenység hatékonyságát. Az engedélyezés költsége, ha per capita nézzük az EU-ban a legnagyobb, hiszen pl. több országban kell igazságszolgáltatási díjat fizetni. Ezen kívül számtalan esetben okoznak problémát a különböző országok specifikus protokoll verziói. A klinikai vizsgálatok szponzorai döntően a könnyebb ellenállás, a kisebb költségek irányába mozdulnak. Ezért ilyen esetekben, amit az anyag is bemutat, csak valamilyen különös indok miatt választják Európát klinikai vizsgálatuk helyszínéül.

Véleményünk szerint a nemzeti hatóságok működésének egységesítését csak rendeleti szabályozással lehetne elérni (lásd ad 8/). Az így megszülető Rendeletben kellene figyelmet fordítani a Direktívában meglévő párhuzamosságok kiiktatására. További probléma, hogy az etikai bizottságok feladatköre messze túlterjeszkedik a valóban etikai jellegű kérdéseken. Számos etikai bizottság ún. szakmai -etikai véleményezést folytat. A szakmai szempontokat át kellene csoportosítani a hatósághoz – természetesen elismerve, hogy vannak tudomány -etikai problémák is, amelyeket továbbra is az etikai bizottságoknak kellene értékelnie, hasonlóan a forgalomba hozatali eljáráshoz, amely

már egyedül a hatóság hatásköre. Logikus lenne, ha a forgalomba hozatali engedélyezést megalapozó klinikai vizsgálatokat szakmai szempontból a hatóság felügyelné. Az etikai eljárás egységesítése, központosítása is indokolható – némi egységesítéssel ezen a téren nehezen elképzelhetők nagyon eltérő etikai elvek: ami etikátlan Németországban, az etikátlan nálunk is.

Ad 4)

Álláspontunk szerint a két lehetséges alternatíva közül az „egy értékelés – engedély az EU területére” megközelítés („b” opció) lenne az előnyösebb. Amennyiben ugyanis az értékelés során az egyes nemzeti hatóságok konzultációja zajlana, az aligha gyorsítaná az eljárást, bár az esetleges nemzeti sajátosságok figyelembe vételét ez valóban biztosítaná. A Közösség tagjai által meghatározott egységes etikai elveken alapuló egységes eljáró testület felállítása nyilván a tagállami hatóságok jogkörének részleges átruházását igényelné, ennek a helyi jogban történő megjelentetésének igényével, és célszerűen egy ilyen testület nem egy ország hatóságából állhatna (az egyes hatóságok forgószínpad-szerű feladat kiosztásával), hanem több ország hatóságainak szakembereiből állhatna össze. A megoldás igen nagy veszélye ugyanakkor az, hogy az új testület működése során olyan értékelési szempontrendszer alakulhat ki, ami tartalmazza az összes tagállam összes sajátos elvárását, ami részben ellehetetlenítheti a működést, részben pedig a bürokratizáltság fokát emelheti még tovább (a tényleges céllal ellenkezően). Sajátos rendszerproblémát jelenthet a kötelezően helyi nyelvi dokumentumok kérdése (informed consent). A probléma egyik lehetséges feloldása – „törzskönyvezéshez” hasonlóan – az lehetne, hogy ezeket a dokumentumokat a központi hatóság a beérkezés után azonnal megküldené a helyi hatóságnak, bizottságnak elbírálásra és annak eredményét beépítik az engedélybe (más megoldási javaslatokat lásd még ad 2 és ad 3).

Ad 5)

A vitaanyag indoklása nem fejt ki, hogy miért lenne szükség egyáltalán az etikai értékelést decentralizált (tagállami) szinten hagyni, kivéve az egyetlen országban zajló

vizsgálatok esetét. Az EU-n belül nincs olyan nagy eltérés az egyes tagállamok között, ami indokolná a valóban eltérő igényeket, „nemzeti sajátosságokat.” Így természetesen szerintünk is a 3.4.1 –ben leírt verzió a támogatandó, azzal hogy megítélésünk szerint elegendő lenne, ha több tagországot is érintő multinacionális klinikai vizsgálat esetén egy (1) szakmai-etikai vélemény születne, ami az egész EU -n belül érvényes lenne, amellett, hogy a személyi és a tárgyi feltételeket, bizonyos helyi nyelvi dokumentumokat továbbra is az adott tagország illetékes etikai bizottsága(i) bírálnák el – szigorú (pl. 15 napos) határidő mellett vagy párhuzamos módon. Természetesen egy esetlegesen felálló közösségi „szuper-bizottságban” is biztosítani kell a tagállami részvételt, valamilyen – pl. forgó rendszer – elnökségi rendszerrel, a tagállamok azonos képviselőinek megteremtéséért. Így ez a helyi bizottságok bevonásával együtt biztosítaná az esetlegesen meglévő országspecifikus különbségek figyelembe vételét.

Ahogy a vitaanyag is javasolja, mindenképpen szükséges e gyértelmően elhatárolni az etikai és hatósági véleményezést és a jelen rendszerben meglévő párhuzamosságokat és átfedéseket minimalizálni, illetve kiiktatni. Tipikusan olyan területek, amelyeknél egyértelmű elhatárolást kellene végezni: a protokoll szakmai-tudományos megalapozottságának, helyénvalóságának vizsgálata; a biztosítások elbírálása; és az Investigator Brochure.

Amennyiben ez nem járható út, még mindig a „one -stop-shop” lenne a jobb megoldás. A tagállami etikai bizottsági network véleményünk szerint nem hatékony, ez nem tudja biztosítani az eljárás felgyorsítását és a hatékony információ cserét sem. Ugyanakkor lehetséges, hogy a párhuzamos értékelés rendszerét érdemes lenne bevezetni, mert pl. Magyarországon is az engedélyezési idő 2/3 -a az etikai bizottságé.

Ad 6)

A vitairat által adott helyzetleírás megfelelő. Bár a Good Clinical Practice (GCP) nem törvény, mégis sokan a GCP-t tekintik a klinikai vizsgálatok legfontosabb szabályrendszerének. Ebből számos félreértés, inkonzisztencia és felesleges többlet - jelentés származik, hiszen a GCP -hez nem tartozik olyan egyértelmű utasítás rendszer, ami a GCP-ben meghatározott – gyakran meglehetősen nehezen konkretizálható és

értelmezhet• - keret-utasításokat a gyakorlatban alkalmazható szabályokká fordítaná le. Az egyes megbízók megkísérelnek a lehető legjobban megfelelni a vélt vagy valós elvárásoknak, ami szükségképpen bonyolult és „megbízó-specifikus” eljárások kialakulásához vezetett. Paradox módon ez a hatósági terhelést is tovább növeli, hiszen az értékelőknek is meg kell tanulni eligazodni a számtalan különféle formájú és adattartalmú dokumentumon, és csak miután ez megvan, akkor kezdődhet a tényleges tartami értékelés. Emellett él az elutasítástól való félelem miatti túlbiztosítás gyakorlata is. Sajnos azonban a klinikai vizsgálatok világa rendkívül bonyolult, ezért kétséges, hogy lehetséges lenne-e kidolgozni egy a) mindenki számára kötelező adattartalmú/formájú jelentérendszer, ami ugyanakkor b) minden létező (és jövőben megjelenő) lehetőséget adekvát módon lefed.

A lényeges módosítás definíciója a Direktívában gyakorlatilag nehezen értelmezhető. Ahogy a vitaanyag is utal rá, rengeteg konfúziót okoz, és a különböző országok különböző gyakorlata „túl-compliance-t” eredményez. Ezt könnyen meg lehetne oldani a Direktíva módosítása kapcsán.

A lényeges módosításhoz hasonlóan nem egyértelműen szabályozott a SAE és SUSAR jelentés sem. A Direktíva tervezett változtatása során törekedni kellene arra, hogy a jelentés szabályai a XXI. századi technikákhoz és a valós rizikókhöz igazodjanak. Érdeemes lenne felvetni, hogy az EU kezdeményezze az ICH GCP erre vonatkozó passzusainak (5.17.1) módosítását, finomítását.

A non-intervencionális vizsgálatok kérdése valóban megfontolandó érdemel, ezeket tényleg jó lenne kivonni a CTD hatálya alól. Persze a kategória fogalmát ehhez körül kellene írni, különben maradhat az „itt igen, ott meg nem” helyzet – kivéve, ha centralizált az engedélyezési folyamat. De még ekkor is szükséges a körülírás, mert az egy országban zajló vizsgálatok továbbra is feltehetően tagállami hatáskörben maradnak. Véleményünk szerint nem csak hogy nem lehet, nem is indokolt egységes szabályozást alkotni minden klinikai vizsgálatra, mert ki-kilógnak belébe egyes típusok. A fázis I-nek is vannak bizonyos sajátosságai – viszonylag „monoton” dizájnok, az alanyok csak a pénzért vesznek részt, stb., az indikáció bonyolultságnál különösen, ha a már évek óta alkalmazott módon (dózisban, stb.) vizsgálják, akkor nincs többet kockázat a rutinhoz

képeket. A fázis IV-es vizsgálatok világa is egy teljesen külön világ. Indokoltnak tartanánk eltérő szabályokat fabrikálni klasszikus klinikai vizsgálat kategóriából nagyon „kilógó” esetekre legalább. Esetleg lehetne ezek engedélyezéséhez, véleményezéséhez külön fórumokat rendelni, akiknek megvan a megfelelő szaktudása, rutinja, ennek megfelelően nem csak szakértő módon, hanem gyorsan is el tudnak járni. Az előzésekben javasolt egységes EU-s engedélyezési eljárást bevezetése esetén, a külön fórumok (pl. fázis I. fórum, fázis IV. fórum, stb.) bevezetése valószínűleg kevesebb ráfordítással járna, mintha továbbra is ezres nagyságrendben működnek az etikai bizottságok.

Ad 7)

Helyes a leírás. Valóban, a SUSAR jelentések jelenlegi rendszere csak növeli a rizikót, nemhogy hozzáadott értéket teremtené. Ugyanakkor felesleges költségeket generál minden szereplőnél (hatóság, etikai bizottságok, gyógyszergyárak, vizsgálati helyszínek – lásd feldolgozás, tárolás, követés, stb.) így végül drágítja a gyógyszerek árát. Ezt majd többek között az EU országok betegek fizetik meg. A nem ipari megbízók nem is nagyon tudnak ennek a követelményrendszernek megfelelni.

Ad 8)

A vitaanyag által felvetett javaslatok mindegyikéhez van pro - és kontra- érv. Megfontolandó, hogy a harmonizáció irányelvi szinten nehezen elérhető – az anyag is megállapítja, hogy a tagállamok meglehetősen eltérő módon alkalmazták a CTD -t. Talán szerencsésebb lenne erre rendeletet alkotni. Ez a folyamat már megkezdődött (ld. az EP és a Tanács 1901/2006/EK rendelete (2006.12.12.) a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről). Tekintettel arra, hogy a forgalomba hozatali engedélyezés is de facto egyre inkább kikerül a tagállami hatáskörből, indokolt, hogy a forgalomba hozatali engedélyezés „előszobájának” tartható klinikai vizsgálatok szabályozása is rendeleti szintre kerüljön.

A Rendelet kétségtelen előnye lenne, hogy a rendelet közvetlenül hatályos a tagállamok jogrendszerében, nem lehet a nemzeti sajátosságokra hivatkozva „értelmezgetni”. A



XXI. században már nehéz arra is példát találni, hogy mik azok az adott országra jellemző sajátosságok, amelyek mondjuk országokénti külön szabályozást (pl. külön etika értékelést) tesznek szükségessé. Hiszen nehezen tartható az a szem, ha egy vizsgálat mondjuk nem elfogadható az egyik tagállamban, azt végre lehessen hajtani egy másik tagállam betegein. Ugyanakkor ahhoz, hogy a felvetett problémákat megfelelően tudja kezelni egy ilyen jellegű szabályozás, igen bonyolultnak kellene, hogy legyen, és a betartását csak még további adminisztratív ellenőrzések révén lehetne ellenőrizni. Meg kell találni azt a helyes egyensúlyt, amely biztosítja, hogy az új szabályozás választ adjon a jelenlegi szabályozás hiányosságából adódó problémákra, ezek lehetőleg egységes módon kerüljenek be a tagállamok jogrendszerébe, de az adminisztrációs teher ne növekedjen.

Ad 9)

Álláspontunk szerint a vitaanyag által felvetett kérdésben egységes szempontrendszer által felállított és módosított szabályozásra van szükség, ebben a tekintetben nem megengedhető a kivételek rendszere. Ez nagyobb biztonságot jelent a betegeknek. Emellett azonban a rendszernek képesnek kell lennie az eltérő jellegű vizsgálatokat kezelnie, amihez a fázis I és fázis IV vizsgálatok esetén más szemléletű szabályozásra van szükség.

Ad 10)

Ha már az engedélyezett szintjén az „egy hatóság” felé mozdulunk, véleményünk szerint a megbízói oldalnak viselnie kell ezt a maga részéről. Alig valószínű, hogy akár akadémiai körökben is nem lehet kiválasztani a több entitás közül azt, amelyik a hatósági konzultációért felelős.

Ad 11&12)

A vitaanyag által felvetett kérdés meglehetősen komplex. Amennyiben egységes uniós fórumrendszer és eljárás működik, akkor kevésbé van szükség nagyszabású jogszabályalkotásra, mert az egységes fórumok alkotta „soft law” de facto éppúgy

kötelező, mint a jogszabályok. Ha nem (vagy csak részlegesen – pl. csak a hatósági eljárásokra) centralizálódik az engedélyezés /véleményezés, akkor viszont az elzésekben már javasolt rendelet részletes kidolgozása (vagy meglehetősen átfogó direktíva módosítás) szükséges.

Ad 13)

Nem javasoljuk az „akadémiai” megbízók kivonását a hatály alól. Egy ilyen kivételen alapuló szabályozásnak meg lenne az a potenciális veszélye, hogy számos bújtatott általános akadémiai vizsgálatot vezetne, vagyis olyan klinikai vizsgálatokhoz, amelyeket a „rendes” vizsgálatoknál enyhébb szabályrendszer alapján lehetne engedélyeztetni, aztán a negatív eredményt el lehetne tagadni, a pozitív eredményre pedig rá lehetne csodálkozni, és beemelni a „hivatalos” dokumentációba. Ehelyett inkább azt javasoljuk, hogy az általános szabályozásba kerüljenek be olyan elemek, amelyek az ilyen vizsgálatoknak adnának bizonyos könnyítéseket (erre több tagországnam találni példát, pl. Magyarország).

Ad 14)

Véleményünk szerint a gyermekgyógyászati vizsgálatok esetében a jelenlegi szabályozás is többé-kevésbé adekvát. E vizsgálatok nehézkes elterjedése inkább személyes emberi és anyagi indokokra vezethető vissza, amit a jogi szabályozás vélhetőleg nem változtatna meg. Ettől függetlenül a gyermekgyógyászati vizsgálatok számát növelni kell, jobban kell motiválni a megbízókat az ilyen vizsgálatok indítására. Egy potenciális út lehet az ilyen vizsgálatok engedélyezési idejének jelentős lerövidítése. Akkor van esély az EU versenyhátrányainak csökkentésére, ha a jelenlegi szabályok revíziója mellett olyan szabályalkotási munka kezdődik, amelyben fokozottan érvényesülnek a szakmai szempontok. Mindez az un. soft law-ra is vonatkozik.

Ad 15)

Erre a helyzetre valóban jó lenne megfelelő mellékszabályt kidolgozni. A jelenlegi, jobb híján „rugalmas” szabályértelmezés nem megoldás.

Ad 16)

Egy 2009-ben publikált, 10 év (1997-2008) FDA inspekciók tapasztalatait földolgozó publikáció eredményei azt mutatják, hogy jelentős különbségek vannak a klinikai vizsgálatok adatainak minőségében a különböző földrajzi régiók között. A legjobb minőségű adatok Kelet-Európában találhatóak, ugyanakkor Nyugat-Európa a legrosszabb eredménnyel végzett. A vitaanyag által használt „3rd country” elnevezés egy meglehetősen heterogén csoportot takar, amely sem betegbevonás vagy adatminőség szempontjából, sem a klinikai vizsgálatok etikai felülvizsgálatának szigorúsága szempontjából nem kezelhető és jellemezhető egységesen. Ugyanakkor az anyag által kiemelt elvvel (t.i. hogy a klinikai kutatást szabályozó nemzetközi jogszabályok, alapelvek betartására, betartatására és ellenőrzésére nagyobb hangsúlyt kell fektetni) messzemenően egyet lehet érteni, de nem feltétlenül az EU vs „third country” kontextusban.

Ad 17)

A vitaanyag által felvázolt alternatívákon kívül e gyfajta feketelista alkalmazása jöhet még szóba. Ma is létezik már vizsgálói/vizsgálóhelyi feketelista az USA-ban, és az EudraCT megteremtette ennek alapját az EU-ban is. Harmadik országban zajló vizsgálatok esetében is megteremthető ez, kezdetben retrospektíven. Emellett a nemzeti hatóságokat is lehet bátorítani arra, hogy gyakori inspekciók révén ellenőrizzék a megkövetelt standardok megtartását. Ellenkező esetben – a légitársaságok jól ismert példájához hasonlóan – az EU kizárhatná akár bizonyos országokból származó adatok befogadását külön értékelés nélkül. Ez kellő visszatartó, illetve motivációs erővel bírhatna ezen országok számára. Ennek természetesen feltétele, hogy ez nemzetközi jogi szabályokba ne ütközzön. Ezen kívül lehetne fokozni az együttműködést az ICH régiók hatóságai között (beosztani az ellenőrzéseket, információcsere, közös feketelista, közös kizárás, stb.).