

A 2001/20/EK KLINIKAI VIZSGÁLATI IRÁNYELV ÉRTÉKELÉSE
AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG NYÍLT KONZULTÁCIÓJA

MAGYARORSZÁGI EGÉSZSÉGÜGYI IGAZGATÁSI SZERVEK VÁLASZA

Általános megfontolások:

Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001/20/EK számú 2001. április 4-i európai parlamenti és tanácsi irányelv (a továbbiakban Irányelv) az Európai Unióban jelentős előrelépést eredményezett a klinikai vizsgálatok egységes követelményrendszerének kialakításában. Ahogyan azt az Európai Bizottság konzultációs dokumentuma is megállapítja az Irányelv révén biztosítottá vált a vizsgálati alanyok egészségének védelme, nőtt a klinikai vizsgálati adatok megbízhatósága és felhasználhatósága.

A gyógyszerek kutatásán és fejlesztésén túlmenően a klinikai vizsgálatoknak jelentős népegészségügyi jelentőséget tulajdonít a magyar kormány, hiszen az lehetővé teszi, hogy a betegek könnyebben hozzáférhessenek a gyógyulásuk egyetlen reményét jelentő kipróbálás alatt álló terápiákhoz, illetve az is nyilvánvaló, hogy e vizsgálatok révén orvosaink olyan ismeretekhez jutnak, amely szakmai fejlődésük – így az egész ellátórendszer színvonalának növelése – szempontjából alapvető fontosságú. A klinikai vizsgálati piac óriási pluszt jelenthet a kiszolgált iparágaknak is, ingyenes technológiai transfert, újfajta minőségi szemléletet és rendszerességet eredményez, fontos továbbá a nemzetközi tudományos vérkeringésbe kerülés lehetősége miatt is.

Mindezekre tekintettel a magyar kormány számára is aggodalomra ad okot, hogy az utóbbi időszakban a klinikai vizsgálatok visszaszorulása tapasztalható az Európai Unióban. Könnyen azonosulni tudunk tehát azzal az igénnyel, amely a hatósági gyakorlat és végső soron az Irányelv nyújtotta szabályozási környezet ilyen szempontú áttekintésére irányul.

A dokumentumban felvetett problémák valóságosak, azonban álláspontunk szerint minden esetben meg kell vizsgálni, hogy a megoldás szükségképpen jogalkotási eszközök igénybevételét jelenti-e. Véleményünk szerint a jogalkotást, mint végső eszközt kell számításba venni akkor, ha a jelenlegi szabályrendszer végrehajtási feltételei nem javíthatók úgy, hogy az biztosítsa a vizsgálatok útjában álló indokolatlan akadályok felszámolását.

Tekintve, hogy az Irányelv alkalmazása során azonosított problémák jelentős része értelmezési kérdésekből fakad, feltétlenül szükségesnek tartjuk megvizsgálni, hogy rugalmasabb értelmezési struktúrák kialakításával és a már meglévő intézményközi együttműködési mechanizmusok fejlesztésével javítható-e a jelen helyzet és elkerülhető-e a jogszabály jogalkotási úton történő revíziója.

A konzultációs kérdésekre a fenti megfontolások figyelembevételével fogalmaztuk meg válaszainkat.

1. Konzultációs kérdés: Tudnak-e olyan tanulmányokról, illetve adatokról, amelyek bemutatják a klinikai vizsgálatokról szóló irányelv pozitívumait? Tudnak-e példákat említeni a megnövekedett védelemre?

A vizsgálati alanyok védelme, az etikai vélemény hangsúlyossága, a megbízható adatok szükségessége, az adminisztratív eljárás egyszerűsítése mind-mind kiemelt szerepet kapott az Irányelv megalkotása során. Egyetértünk azzal, hogy az Irányelv hatályba lépésével a klinikai vizsgálatok résztvevői nagyobb védelemben részesülnek, és az Irányelv fontos eredményeket ért el a klinikai vizsgálatok engedélyezési folyamatának egységesítését, ellenőrizhetőségét illetően. Helytálló azonban az a kritika, hogy az Irányelv alkalmazása folytán megnövekedett adminisztratív terhek és költségek hátrányosan befolyásolják az európai kutatások versenyképességét.

Mindenképpen szükséges tehát megvizsgálni, hogy milyen eszközökkel alakítható ki egy reális és jól működő egyensúly az Irányelv előnyei – így különösen a résztvevők biztonsága és védelme – és az európai kutatások versenyképességének ösztönzése terén.

2. Konzultációs kérdés: Egyetértenek-e a fentiekben leírt helyzettel?

A konzultációs anyag által nyújtott összegzés helytálló. A tapasztalat valóban azt mutatja, hogy az egyes tagállami hatóságok, etikai bizottságok más mércével mérnek. Nem ritka jelenség, hogy egy adott – több tagállamot érintő – klinikai vizsgálat különböző időpontokban indított engedélyezési eljárásai során az egyik nemzeti hatóság és/vagy etikai bizottság olyan kérdést tesz fel a kérelmezőnek, amelyre vonatkozóan egy másik tagállamban már kielégítő választ nyújtottak be vagy a tagállami hatóságok különböző kérdéseket tesznek fel, ezáltal jelentős késedelmet és többlet adminisztrációt okozva mind a hatóságoknak/etikai bizottságoknak, mind a megbízónak. Az eltérő tagállami követelmények lényegesen befolyásolják a vizsgálatok területi elhelyezését és a vizsgálati protokollok kialakítását. A különböző értékelő hatóságok által megkövetelt különböző dokumentációs kötelezettség és az értékelések különbözősége oda vezet, hogy egy-egy tagállam kikerül abból a körből, ahol a szponzor rendszeresen végez vizsgálatokat.

Véleményünk szerint megoldást jelenthet egy olyan mechanizmus bevezetése, amely ütközteti az eltérő értékeléseket, a forgalomba hozatali engedélyezési eljárásoknál alkalmazott megoldás analógiájára.

3. Konzultációs kérdés: Egyetértenek-e a vázolt gyengeségekkel? Tudnák-e számszerűsíteni az Irányelv hatásait? Vannak-e más példák az Irányelv következményire vonatkozóan?

A konzultációs anyagban szereplő, az Irányelvből eredő gyengeségek sajnálatos módon valóságok, ezért feltétlenül rendezést igényelnek. Az egyes tagállamok különböző elvárásai, továbbá a párhuzamos engedélyezési folyamatok megtöbbszörözik a szakértők, a jogi és adminisztrációs szakemberek munkáját, és megdrágítják az engedélyezési folyamatot anélkül, hogy ennek a párhuzamos folyamatrendszernek különösebb szakmai vagy biztonságossági eredménye, hozadéka lenne.

Az első beteg bevonásának késedelmét illetően elmondható, hogy a tagállamok versenyhelyzetben vannak, a szponzorok ugyanis nem várják meg az összes tagállami engedély kiadását a betegek beválogatásához. A megadott engedély esetén elkezdik az első alanyok beválasztását az engedélyt kiadó tagállamban, amelynek olyan következménye is

lehet, hogy a „lassú”, bürokratikus elemekkel teletűzdelt engedélyezési eljárási folyamatot követelő, követő tagállamok betegek lemaradhatnak, kimaradhatnak a beválasztásból, adott esetben rontva a páciensek hozzáférési lehetőségét a legújabb, vagy számukra életmentő terápiákhoz.

4. Konzultációs kérdés: Melyik opció lenne a legkedvezőbb az Önök számára? Mely gyakorlati/jogi aspektusok igényelnének további megfontolást?

Elsődlegesen azt tartjuk szükségesnek megvizsgálni, hogy az Önkéntes Harmonizált Eljárás (VHP) rendszere továbbfejlesztésének, az eljárás egyszerűsítésének és gördülékenyebbé tételének milyen lehetőségei vannak annak érdekében, hogy az hozzájáruljon az ésszerű időben történő hatósági döntéshozatalhoz. Természetesen egyetértünk, és reális törekvésnek tartjuk az egyes opciók előnyeinek és hátrányainak alapos vizsgálatát a legmegfelelőbb megoldás megtalálása érdekében.

Ami a referenciahatóság eljárásán alapuló opciót illeti, kérdéses, hogy hogyan valósítható meg a referenciahatóság által adott vélemény más tagállami hatóság általi értékelése az eljárási határidő betartása mellett. Ennek az engedélyezési lehetőségnek az elfogadása az eljárás egyszerűsítésével, a sokszoros, felesleges szakmai értékelés megszüntetésével jár és azzal, hogy a tagállamok hatóságai versengő pozícióba kerülnek egymással, amely tovább javíthatja a szakmai munka minőségét és az időfaktor jelentőségének felismerését.

A harmadik opciónak, amely az egész Unióra érvényes engedély kiadását vetíti elő, az lehet az előnye, hogy egyrészt vélhetően ebben az esetben rendeleti szabályozás várható, amely kiküszöböli a tagállami adaptációs problémákat, másrészt a kérelmező kizárólag a Közösséggel lenne kapcsolatban, megkönnyítve, ügyfélbaráttá téve az eljárást. Nem tér ki a konzultációs anyag viszont a helyi nyelvű dokumentumok kérdéseire, amelyet továbbra is helyileg kellene értékelni. E megoldással kapcsolatban kérdéses az is, hogy a kis- és középvállalkozások mennyire tudnának részt venni a centralizáltan engedélyezett klinikai vizsgálatokban. Figyelemmel kell lenni arra is, hogy a centralizált eljárás minden esetben hozzájárul-e az adminisztratív terhek csökkenéséhez, és adott esetben nem a nemzeti szinten végzett engedélyezés szolgálja a klinikai vizsgálat időben történő megkezdését. Mindezzel együtt a több országban folyó klinikai vizsgálatok EMEA általi engedélyezésére nyitottak tudunk lenni.

Álláspontunk szerint bármelyik eljárási folyamat csak a jelenlegi, maximum 60 napos engedélyezési eljárási határidő megtartásával vagy annak csökkentésével érheti el a célját. Minél egyszerűbb a folyamat és pontosabbak a kérelmezés feltételei, valamint az értékelés szempontjai, annál átláthatóbb a rendszer. A kizárólag egy tagállamban végzett vizsgálatok esetében a nemzeti szintű engedélyezési rendszereket mindenképpen fenn kell tartani azzal, hogy az engedélyezés szempontjainak természetesen igazodnia kell az uniós szabályokhoz.

5. Konzultációs kérdés: Melyik opció lenne a legkedvezőbb az Önök számára? Mely gyakorlati/jogi aspektusok igényelnének további megfontolást?

Az etikai bizottságok közti együttműködés erősítése támogatandó célkitűzés. A vitaanyag azonban nem nyújt elegendő információt az egyes opciók előnyiről és hátrányairól. A

konzultációs dokumentum például nem fejt ki, hogy milyen előnnyel járna az etikai értékelést decentralizált szinten hagyni több tagállamot érintő vizsgálat esetén.

Támogatandó az a törekvés, hogy az etikai és hatósági véleményezést világosabban el kell határolni egymástól, és a jelen rendszerben meglévő párhuzamosságokat és átfedéseket minimalizálni szükséges.

Megjegyezzük, hogy Magyarországon a klinikai vizsgálati kérelmek befogadása egyablakos rendszerben történik, amelynek hatékonysága bizonyított, és e gyakorlatot megfontolásra javasoljuk a tagállamok számára.

6. Konzultációs kérdés: Egyetértenek a fent leírt helyzettel? Tudnak egyéb értelmezési példákkal szolgálni?

A konzultációs anyag által adott helyzetleírás megfelelő. Egyetértünk a felsorolt fogalmak pontosabb definiálásának szükségességével. A súlyos mellékhatás (SAE) és a feltételezett, nem várt súlyos mellékhatások (SUSAR) definícióinak tagállamonként eltérő értelmezése konfúziót okoz, amely a megbízók részéről indokolatlan számú bejelentést eredményez. A SAE és a SUSAR jelentések fogalmi pontosítása során törekedni kellene arra, hogy a jelentések szabályai a 21. századi technikákhoz és a valós rizikókhöz igazodjanak. Megfontolandó lenne a vonatkozó ICH GCP szabvány megfelelő passzusainak módosítása, finomítása is.

7. Konzultációs kérdés: Egyetértenek a fent leírt helyzettel? Tudnak-e egyéb példákkal szolgálni?

Egyetértünk. Valóban, a SUSAR jelentések jelenlegi rendszere csak növeli a rizikót ahelyett, hogy hozzáadott értéket teremtené. Ugyanakkor felesleges költségeket generál minden szereplőnél (hatóság, etikai bizottságok, gyógyszergyárak, vizsgálati helyszínek), így végül drágítja a gyógyszer árát. További probléma, hogy a nem ipari megbízók a SUSAR jelentések jelenlegi követelményrendszerének nehezen tudnak megfelelni.

8. Konzultációs kérdés: Melyik megoldás tűnik a kedvezőbbnek az Önök számára? Miért? Milyen gyakorlati/jogi aspektus igényelne további megfontolást? Vajon az Irányelv eltérő tagállami alkalmazása csupán az Irányelv jogi természetéből és az átültetési kötelezettségből fakad?

A vitaanyag által felvetett javaslatok mindegyikéhez van pro-és kontra érv is, ugyanakkor megfontolandó, hogy mindenképpen jogalkotásra van-e szükség az Irányelv hatályba lépése óta és azzal összefüggésben beazonosított problémák kezelésére? Álláspontunk szerint nem csak a jogalkotás, hanem a jogalkalmazás hiányosságait is fel kellene tárni, és megvizsgálni, hogy mely problémák küszöbölhetők ki nem jogalkotási úton – esetleg soft law formájában – azzal, hogy természetesen nem zárkozunk el jogalkotási koncepcióktól sem, amennyiben azok szükségessége kellően alátámasztott.

9. Konzultációs kérdés: Tud-e további példákat adni a követelmények nem megfelelő kockázatkövetésére? Hogyan kellene a kockázati differenciálást kezelni?

Egyetértünk azzal a megállapítással, hogy a követelményeknek igazodniuk kell a klinikai vizsgálatok hordozta tényleges kockázatokhoz. Túl azon, hogy az egyes klinikai vizsgálatok

jellegétől függően szükség van a differenciálásra, az is indokolt, hogy a szabályozás a klinikai vizsgálat egyes fázisaihoz is adekvát követelményeket rendeljen hozzá. A fázis I és IV szintű vizsgálatok természetüknél fogva azonban már olyan eltéréseket mutatnak, hogy indokolt azok eltérő szempontok mentén történő értékelése.

10. Konzultációs kérdés: Egyetért-e ezzel a leírással? Tud-e további példákat adni?

Álláspontunk szerint bár az „egy szponzor” elv felvethet gyakorlati problémákat, nem javasoljuk ennek felváltását, mivel több megbízó megjelenésének lehetővé tétele a felelősség nem kívánatos felaprózódásához vezetne.

11. Konzultációs kérdés: Megoldást jelent-e a problémákra az iránymutatások felülvizsgálata? Mely iránymutatások igényelnek felülvizsgálatot e célból?

12. Konzultációs kérdés: Mely területeken kellene módosítani a klinikai vizsgálati irányelvet? E megoldás esetén a hatások megállapíthatók-e?

Közös válasz a 11-12. kérdésekre:

Amennyiben az Irányelv módosításra kerül, elengedhetetlenül szükséges annak vizsgálata, hogy a soft law-ban szabályozott szakmai elemek maradhatnak-e az iránymutatások szintjén. Amennyiben ezek az elemek megkövetelik, illetve eredményezik az időbeli folyamatos változtatás szükségességét, célszerű azokat továbbra is a soft law szintjén kezelni és áttekinteni. Amennyiben azonban stabilak, célszerű az egységes kezelés érdekében kötelező jogi normákba helyezni azokat.

Megjegyezzük, hogy a jelenlegi iránymutatások további pontosítása is megfontolást igényel.

13. Konzultációs kérdés: Egyetért-e e javaslattal, és ha igen, milyen hatások várhatók annak megvalósításától?

Nem javasoljuk a nem kereskedelmi – „akadémiai” – szponzorok kizárását az Irányelv hatálya alól. Egy ilyen kivételen alapuló szabályozásnak meglenne az a potenciális veszélye, hogy bújtatott „ál-akadémiai” vizsgálatokhoz vezetne a kereskedelmi szponzorokra vonatkozó, nehezebben teljesíthető szabályrendszer kijátszása érdekében.

Az akadémiai szponzorok kizárása helyett megfontolásra inkább azt javasoljuk, hogy az általános szabályozásba kerüljenek bele olyan elemek, amelyek a nem kereskedelmi jellegű vizsgálatoknak adnának bizonyos könnyítéseket.

14. Konzultációs kérdés: Milyen lehetőségek vannak a gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatok előmozdítása és a vizsgálati alanyok biztonságának garantálása érdekében?

Véleményünk szerint a gyermekgyógyászati vizsgálatok esetében a jelenlegi szabályozás megfelelő. E vizsgálatok nehézkes elterjedése inkább személyes emberi és anyagi indokokra vezethető vissza, mintsem a jogi szabályozás hiányosságaira. Megoldás lehetne az ilyen vizsgálatok engedélyezési idejének a lerövidítése.

Az Irányelv álláspontunk szerint elegendő biztonságossági és védelmi szabályt tartalmaz a gyermekek vonatkozásában, azonban szükséges lenne a klinikai vizsgálati engedélyező

hatóságok és 1901/2006/EK gyermekgyógyászati rendelet által létrehozott Gyermekgyógyászati Bizottság szorosabb együttműködése.

15. Konzultációs kérdés: Szükség van-e a sürgősségi esetekben végzett klinikai vizsgálatok szabályozásának rendezésére? Hogyan lehet közéletet találni a betegek (tájékoztatáshoz fűződő) jogai, az etikai megfontolások és a klinikai vizsgálatok lehetővé tétele között? A múltbeli tapasztalatok alapján mely megközelítést tartja előnyösebbnek?

Támogatandó a sürgősségi klinikai vizsgálatok egységes uniós standardjainak kidolgozása. Megfontolandó a tájékoztató dokumentáció terjedelmének a lecsökkentése, amelynek révén a beteg – amennyiben cselekvőképes állapotban van – képes gyorsan információt nyerni a tervezett vizsgálatról.

16. Konzultációs kérdés: Van-e észrevétele a fentiekkel kapcsolatban? Rendelkezésre áll-e további információ, adat?

A vitaanyag által használt „3rd country” kifejezés egy meglehetősen heterogén csoportot takar, amely sem a betegbevonás vagy az adatminőség, sem pedig a klinikai vizsgálatok etikai felülvizsgálatának szigorúsága szempontjából nem kezelhető és jellemezhető egységesen. Ugyanakkor az anyag által kiemelt elvekkel (ti. hogy a klinikai kutatást szabályozó nemzetközi szabályok, alapelvek betartására és ellenőrzésére nagyobb hangsúlyt kell fektetni) egyetértünk, és fontosnak tartjuk biztosítani a tagállami hatóságok összehangolt, egymás eljárását ismerő harmadik országokban lefolytatott GCP inspekcióit.

17. Konzultációs kérdés: Milyen más lehetőségek jöhetnek még számításba, figyelembe véve jogi és gyakorlati korlátokat?

A vitaanyag által vázolt alternatívákon kívül egyfajta „feketelista” alkalmazása is megfontolást érdemel. Ma is létezik már vizsgálói/vizsgálóhelyi „feketelista” az Amerikai Egyesült Államokban, és az EudraCT megteremtette ennek alapját az EU-ban is. Ennek mintájára lehetne a harmadik országokban zajló vizsgálatok esetében is kialakítani egy hasonló rendszert.

18. Konzultációs kérdés: Milyen más szempontból fontos biztosítani a GCP megfelelést? Teljesen figyelembe vannak-e véve a kis és középvállalatok szempontjai?

A kis és középvállalatként megjelenő szponzorok gyakran nem tudnak élni a klinikai vizsgálatok harmadik országokban történő elvégzésével, mivel kapacitásaik nem teszik lehetővé a GCP megfelelés ellenőrzését. Szükség van olyan szabályozási megoldásokra, amelyek lehetőséget teremtenek arra, hogy a KKV-k is élni tudjanak a harmadik országokban végzett klinikai vizsgálatok előnyeivel, úgy hogy az ne vezessen a biztonsági és etikai követelmények lazulásához.

Budapest, 2010. január 8.