

A szponzor feladatai és kötelezettségei a vizsgálóhely szemszögéből; Betegtájékoztatás elvei és gyakorlata

Dr. Mathiász Dóra
DPC Kórház Stratégiai Igazgatóság

A klinikai gyógyszervizsgálat szereplői

- Hatóság, etikai bizottságok
- Vizsgáló
- Szponzor
- Vizsgálati alany



Ki a Szponzor?

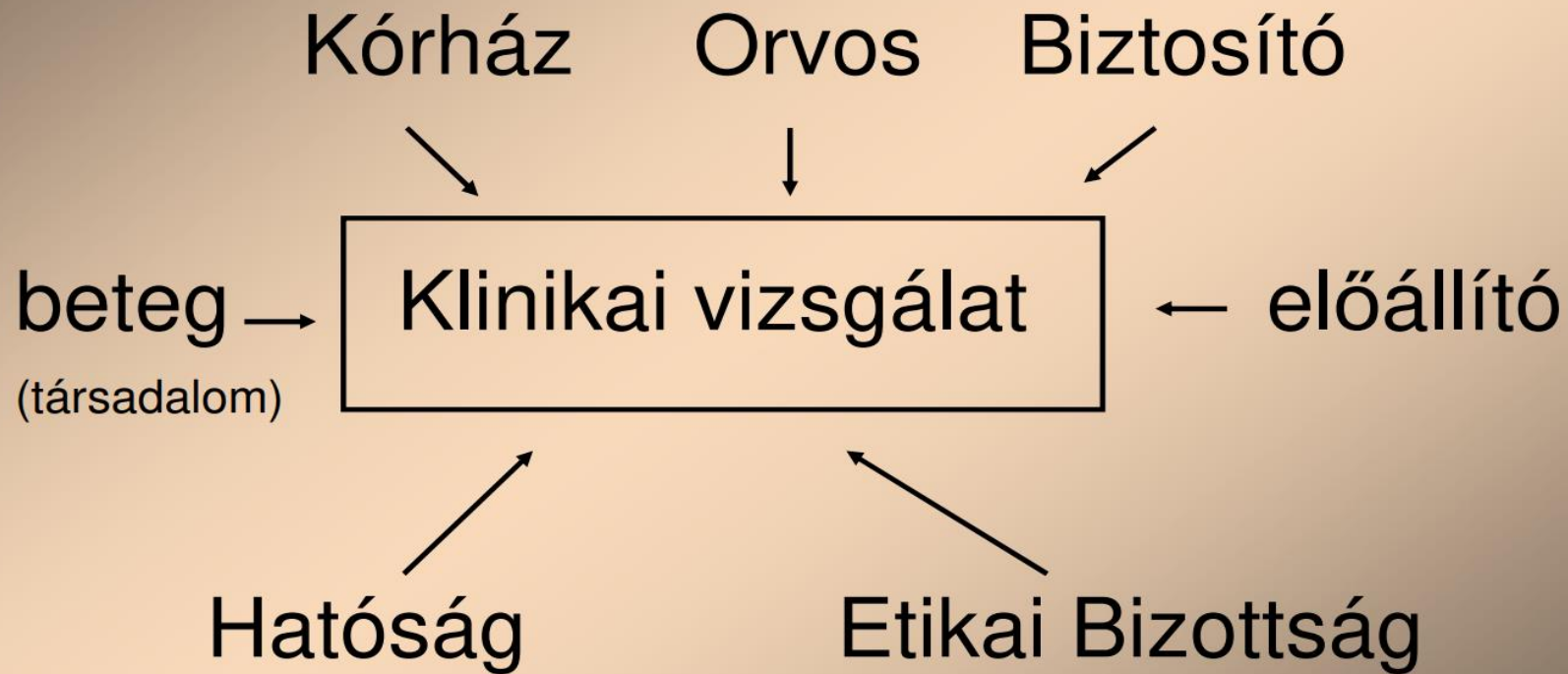


A szponzor az a szervezet (vagy egyén), aki/mely felelős egy klinikai vizsgálat:

- Szervezéséért
- Végrehajtásáért
- Minőségéért
- Biztosításáért
- Anyagi támogatásáért

A klinikai vizsgálatok „térképe”

A klinikai vizsgálat szereplői



Szponzor feladatai

ICH GCP Update of E6

- **1 A minőség biztosítása, minőségbiztosítási rendszer működtetése**
- **2 A klinikai vizsgálat tervezése , CRO bevonása**
- **3 A klinikai vizsgálati adatok kezelése**
- **4 A vizsgálók kiválasztása , feladatok felosztása**
- **5 Kompenzáció, kártalanítás, biztosítás**
- **6 Hatóságok felé való kommunikáció, jelentések, etikai bizottsággal való együttműködés**
- **7 Információ a vizsgálati szerről, a Vizsgálók Kézikönyve, a vizsgálati szer biztosítása**
- **8 Biztonsági adatok, mellékhatás-jelentés**
- **9 Monitorizálás**
- **10 Audit**
- **11 Noncompliance**

Szponzor feladatai 1.

- **A minőség biztosítása**
- a vizsgálat megtervezése, a vizsgálatok irányítása ,lefolytatása,és az adatkezelés kapcsán
- kockázatok azonosítása-rendszerek szintjén-pl. IT rendszerek, SOP, beszállítók
- a vizsgálat szintjén - vizsgálati szer, study design,
- kockázatok értékelése -pl. mikor és hogyan merülhetnek fel, ki mikor észlelheti stb.
-
- kockázat kontrollja - hogyan lehet csökkenteni, mi a kockázat szintje, mely szint elfogadható
- kockázat kommunikációja- a vizsgálatban résztvevő felek irányába-hatóság, vizsgálók, alanyok stb.
-
- kockázatok rendszeres ellenőrzése, jelentések

Szponzor feladatai 2.

A vizsgálat megtervezése, szervezése

- Megfelelő szakképzettséggel rendelkező személyek kiválasztása, közreműködése
 - Klinikai farmakológus
 - Biostatisztikus
 - Orvosok

Vizsgálati terv, adatlapok összeállítása, elemzések megtervezése, köztes és összefoglaló jelentések elkészítése.
- Egy vagy több vizsgálati centrum
- Adatlapok megfelelőek legyenek
- Kiegészítő adatlapok (ha szükségesek)
- Koordináló vizsgálatvezetők és további vizsgálatvezetők feladatait írásban a vizsgálat megkezdése előtt rögzíteni kell
- Multicentrikus vizsgálat: biztosítani kell a kommunikációt a vizsgálatvezetők között
- **CRO bevonása** Bizonyos feladatok delegálása, mindig írásban. **SZPONZOR VÉGIG FELELŐS A CRO működéséért**

Szponzor feladatai 3.

A klinikai vizsgálati adatok kezelése

- Megfelelően szakképzett személyek a vizsgálat teljes ideje alatt, akik az adatok gyűjtését, kezelését, statisztikai analízisét és a riport elkészítését végzik/felügyelik,
- Elektronikus adatgyűjtő és kezelő rendszerek működtetése
- IT rendszerek biztonsága, SOP, validálás, biztonsági rendszer, adat integritás (minden változtatás megfelelő elektronikus követése)
- Adatok megőrzése, archiválása
- Adatok átadása
- Adatok megőrzése, ha a fejlesztés leáll
- IDMC (independent data-monitoring committee) szerepe, jelentősége

Szponzor feladatai 4.

Vizsgálók kiválasztása

A megbízó felelőssége:

- Megfelelő vizsgálatvezető/intézmény szakképzettség, tapasztalat és
- Erőforrások ellenőrzése
- Koordináló vizsgálatvezető kijelölése multicentrikus vizsgálat esetén
- Protokoll, vizsgálók kézikönyv biztosítása
- Elegendő idő az előkészületekre
- Intézmény kötelezettség vállalása írásban
 - etikai bizottság által jóváhagyott protokoll, GCP irányelvek követése
 - adatrögzítés, monitorozás, audit, inspekción elfogadása
 - dokumentumok megőrzése, (megbízó írásban értesíti az intézményt a felfüggesztésről)
 - SZERZŐDÉS (mindenkivel, mindenről!!!)
- Valamennyi résztvevőnek biztosítani kell hogy feladataikat-a vizsgálati terv szerint láthassák el: vizsgáló(k), alvizsgáló(k), nővérek, gyógyszerész-
- Minden a vizsgálatlal összefüggő feladatot és kötelezettséget el kell osztani, a VIZSGÁLAT MEGKEZDÉSE ELŐTT

Szponzor feladatai 5.

Kompenzáció, kár megtérítése, biztosítás

- Kompenzáció: vonatkozó előírások, jogszabályok alapján

Kártérítés – kártalanítás

- Kártérítés: aki másnak jogellenes magatartással kárt okoz, köteles azt megtéríteni
- Kártalanítás: „jogszerű kár”, kár keletkezik, bár a magatartás jogszerű volt
- Biztosítás
- Kár megtérítés módja a hatósági előírások szerint, jogi és pénzügyi értelemben
- Bármely vizsgálattal kapcsolatos kár- igény kielégítése, orvosi műhiba és/vagy gondatlanság miatt

Szponzor feladatai 6. Hatósággal való együttműködés, Kapcsolattartás a Független Etikai Bizottsággal

- Vizsgálat indítása, engedélyeztetés, vizsgálat lezárása
- Vizsgálathoz előzetes etikai bizottsági engedély megszerzése
- Bármely protokoll módosítás esetén ismételt jóváhagyás kell
- MONITOR a kapcsolattartás segítője

Szponzor feladatai 7.

Vizsgálati készítmény(ek)

- Megfelelő információk: elegendő biztonsági és hatékonysági adat, adagolási mód, kezelés időtartam a vizsgálandó populációra vonatkozóan
- Gyártása, csomagolása, címkézése, és kódolása GMP szerint
- Vizsgálók kézikönyvét folyamatosan frissíteni kell, új adat esetén erről folyamatos tájékoztatás a vizsgálóknak

Megbízó köteles tájékoztatni:

- A Monitort, Vizsgálatvezetőt, Gyógyszerész-megfelelő nyilvántartás
- A tárolási hőmérséklet,
- A tárolási feltételek,
- A tárolási idő,
- A kezelési utasítások részleteiről
- A vizsgálati készítmény és szükséges eszközök biztosítása
(vizsgálati készítmény kiszállítás-engedélyek!!!, lejárt készítmények begyűjtése)

Szponzor feladatai 8.

Biztonsági adatok, mellékhatás-jelentés

- Biztonsági adatok folyamatos értékelése, safety update, periodic safety update
- Nemkívánatos gyógyszerhatások jelentése
 - Vizsgálatvezető/intézmény
 - Etikai Bizottságok
 - Hatóság (RA s- Regulatory Authority)
- SAE (Serious Adverse Event)

Szponzor feladatai 9. Monitorizálás

- A monitor/ok kiválasztása
- A monitorizálás terjedelme, mélysége, risk-based megközelítés,
- On-site és centralized monitoring
- Risk-based monitoring
- A monitor felelőssége, feladatai
- A monitorizálási terv
- Monitoring riport

Szponzor feladatai 10.

AUDIT

Audit: a klinikai vizsgálat ellenőrzése, független és különálló a monitorozástól

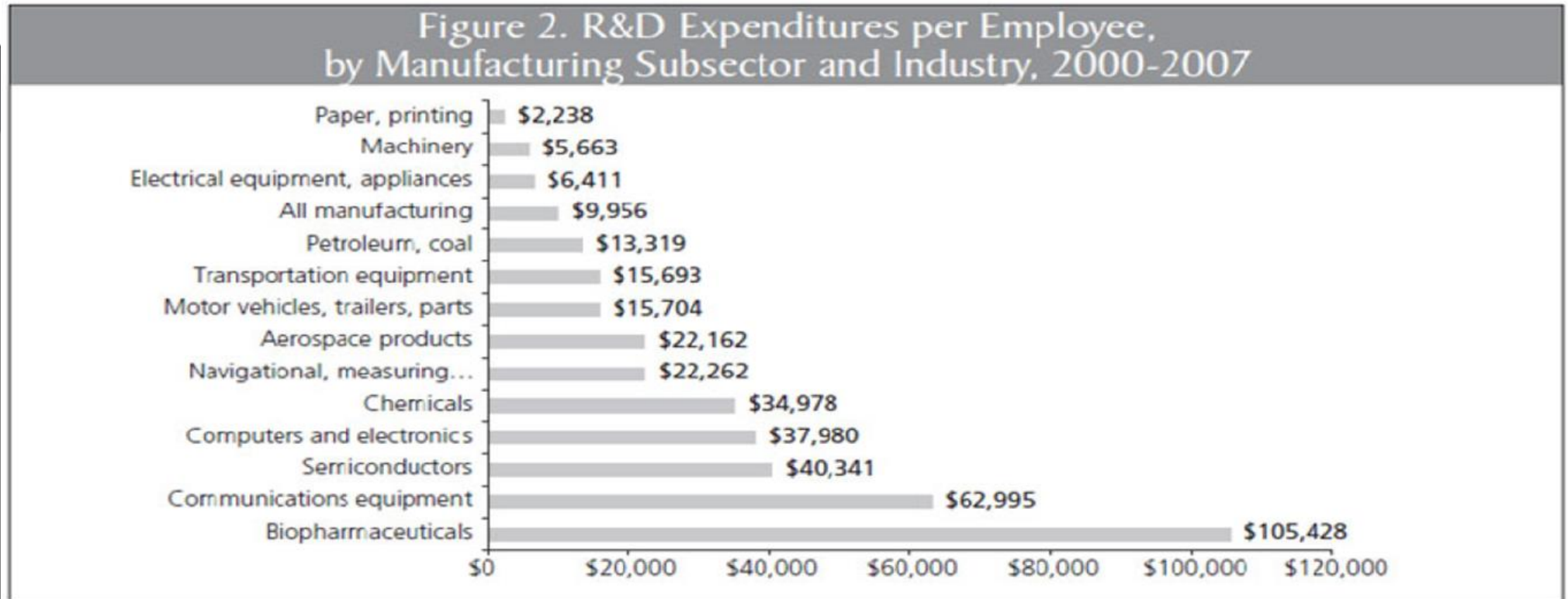
- Értékeli a vizsgálat lefolytatását
- Auditot végző személy független, szakképzett és tapasztalt
- A megbízónak biztosítani kell, hogy a rendszerek ellenőrzése milyen eljárások szerint történjen (mit, és hogyan, gyakoriság, jelentés tartama formája)
- AUDIT során:
 - Protokoll, SOP, GCP és a vonatkozó hatósági előírások betartásának ellenőrzése
 - Auditorok megfigyeléseit dokumentálni kell
 - Felügyeleti hatóságok eseti alapon kérhetik az audit jelentést, de csak súlyos GCP megsértése, vagy peres esetekben
 - Hazai hatósági audit
 - Szponzor audit
 - Külföldi hatóságok (FDA)

Szponzor feladatai 11.

Intézkedés a szabályoktól való eltérés eseté (Noncompliance)

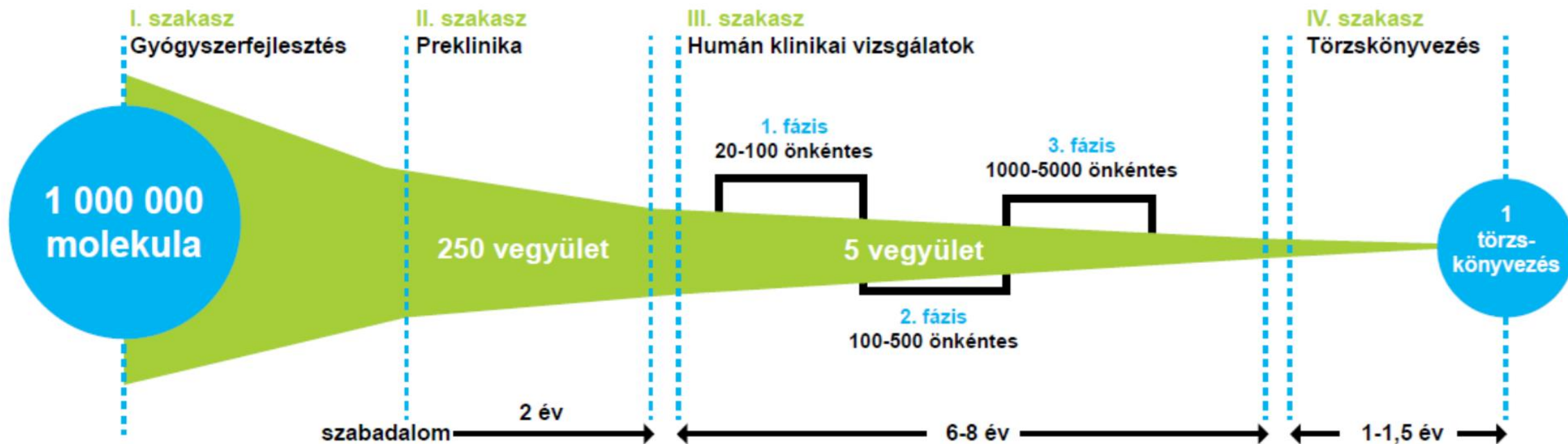
- Monitorizálás/ audit tárhatja fel
- Oki analízis (root-cause)
- Azonnali intézkedés
- Ha szükséges hatóság értesítése
- Site/investigator vizsgálati részvételének felfüggesztése, megszüntetése

A különböző iparágak K+F ráfordítás



Manhattan Institute for Policy Research
FDA Report 5.April 2012

Az innovatív gyógyszerek fejlesztésének folyamata



okosgyógyszer.hu

Gyógyszerfejlesztés

- míg a hetvenes években 150 millió dollárból tudtak kifejleszteni egy gyógyszert, ma ez már elérte a 3 milliárd dollárt;
- 2016-ban a gyógyszeripari K+F értéke elérte a 160 milliárd eurót,
- 2024-re ez a költség meg fogja haladni a 200 milliárd eurót is.
- Jelenleg mintegy 7000 új gyógyszerkészítményt fejlesztenek,
- ezek 74 %-a területén teljesen újszerű megközelítést alkalmaz.

A fejlesztés alatt álló készítmények „siker aránya” a fejlesztés humán fázisa szerint

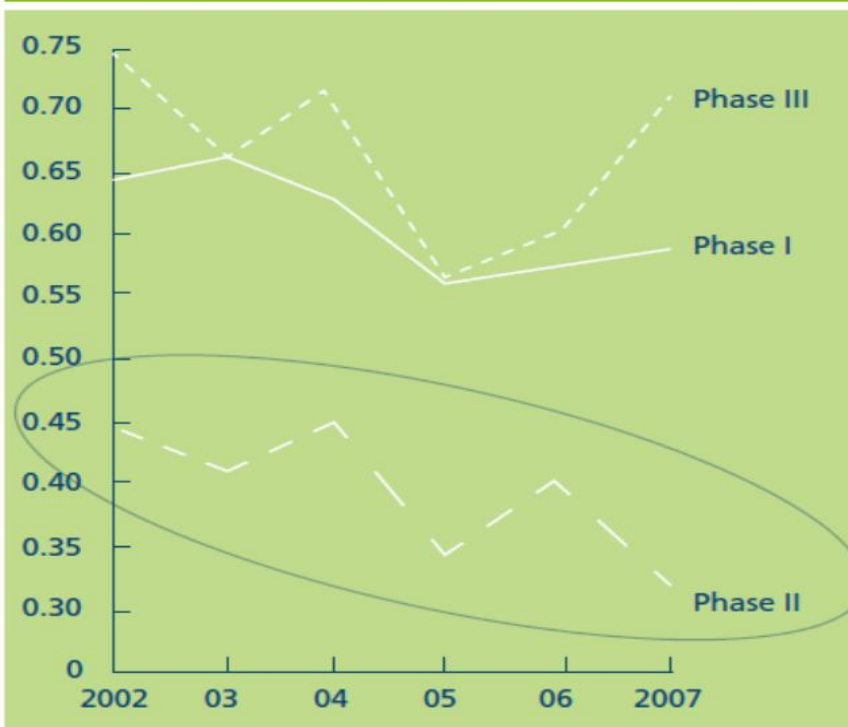
Attrition: High Attrition at phase 2 and increasing

Overview of Attrition across the Industry

Success Rate Phase 1: Launch¹
Percent

Company	1996-2001	2002-07	Delta
Company 1	20.0	8.1	-11.9
Company 2	23.0	16.0	-6.9
Company 3	12.5	8.8	-3.7
Company 4	17.3	17.9	0.5
Company 5	18.4	7.9	-10.6
Company 6	20.0	8.0	-12.0
Company 7	10.4	14.6	4.2
Company 8	24.7	4.4	-20.3
Company 9	29.4	13.8	-15.6
Company 10	9.2	8.4	-0.9
Top 10	18.5	10.8	-7.7
Company 11	22.0	7.2	-14.8

Success Rate Phase for Top 10²
Percent probability of moving to next phase



SOURCE: Pharmaprojects (excluding formulations)
N Singh & J Gobburu, Presentation: attrition and Pharmacometrics, January 25, 2011

1. Product of phase attrition rates that year, using 90% assumption for regulatory launch success; for originated and partnered drugs
2. Based on a three year rolling average across Big Pharma

A betegtájékoztatás elvei és gyakorlata 1.

Jogszáabályi háttér:

- 2005. évi XCV. törvény (Gyógyszertörvény)
- 23/2002.(V.9) EüM rendelet
- 24/2002.(V.9.) EüM rendelet
- 35/2005.(VIII.26.) EüM rendelet
- 235/2009.(X.20.) Korm.rendelet

A betegtájékoztató elvei és gyakorlata 2.

Uniós követelmények

- Directive 2001/20/EC
- Directive 2005/28/EC
- Detailed Guidance
- 536/2014/EU-European Parliament

Orvosi Etika Nemzetközi Kódexe WMA:

- International Code of Medical Ethics London 1949
- Sydney 1968, Oslo 1970, Tokyo 1975, Lisszabon 1981, Velence 1983
- Magyar Orvosi Kamara Etikai Kódexe
1998. Július 1.

Emberen végzett kutatás etikai normáinak forrásai

Helsinki Deklaráció (1964, ill. módosításai)

Nürnbergi kódex (1949)

Belmont Riport (1979)

Ovideói Egyezmény (1997)

Az emberen végzett klinikai vizsgálatok alapelvei, feltételei

- Az egyén érdeke megelőzi a társadalom érdekét
- A kutatás jelentősége arányban van a résztvevők által vállalt kockázattal: az előny/kockázat aránya kedvező
- Nincs más alternatív eljárás a kérdés megválaszolására

35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet etikai vonatkozásai 1.

A vizsgálati alanyok védelme 4. §

- A vizsgálati alany jogai, jólléte, biztonsága elsőbbséget élvez a tudomány, társadalom érdekeivel szemben.
- A kutatás alanyát érintő kockázat a lehető legkisebb mértékű legyen

A 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet etikai vonatkozásai 2.

A vizsgálati alany tájékoztatása, beleegyezés a klinikai vizsgálatba 6. §

A tájékoztató tartalma:

- a klin. vizsg. azonosító adata
- célja, időtartama, beavatkozások jellege
- más elfogadott kezelési lehetőségek
- kockázat, kellemetlenség nem kívánatos események
- várható előnyök

A 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet etikai vonatkozásai 3.

6. §

- a vizsgálattal összefüggő kár, kártalanítása, kártérítés (Gytv. 21. §)
- kontakt személy neve, elérhetősége
- költségtérítés (van/nincs)
- önkéntesség hangsúlyozása
- beleegyezés visszavonásának lehetősége
- az adatok titkossága
- placebo alkalmazása (van/nincs)
- a vizsgálati készítmény ismertetése
- a vizsgálat befejezése utáni kezelés lehetőségei
- felelősségbiztosító megnevezése
- genetikai mintavételre vonatkozó rendelkezések

(Eütv. 164. § 2005. évi XCV törv. 3. §)

A 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet etikai vonatkozásai 4.

Beleegyező nyilatkozat tartalma:

- a klin. vizsg. azonosító adatai
- eü. szolg. neve
- a klin. vizsg. vezetőjének, ill. a tájékoztatást adó személynek neve, beosztása
- vizsg. alany, ill. a nyilatkozat tételre jogosult személy azonosító adatai
- a nyilatkozat tétel „önként” történt
- dátum, aláírások

A 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet etikai vonatkozásai 5.

- Beleegyező nyilatkozatot csak olyan személy adhat, aki:
- cselekvőképes, megértette a vizsgálatról szóló információt, önként, szabadon dönt a részvételről

A 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet etikai vonatkozásai 6.

Nem cselekvőképes nagykorúak bevonása klinikai vizsgálatba (ha korábban nem tett kizáró nyilatkozatot)

Feltételek:

- nyilatkozattételre jogosult személy nyilatkozata tartalmazza a vizsgálati alany akaratát, bármikor visszavonható
- a vizsgálati alanyt is tájékoztatták
- - véleményét figyelembe vették
- anyagi ösztönzés kizárt
- a vizsgálat nélkülözhetetlen
- fájdalom, kockázat, szorongás minimalizálva
- ETT KFEB szakvélemény birtokában támogatja
- a várható kedvező hatás felülmúlja a kockázatokat

A 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet etikai vonatkozásai 7.

Kiskorúakon végzett klinikai vizsgálatok

Feltételek (Eütv. 159. §)

- nélkülözhetetlen a vizsgálat,
- közvetlen kapcsolatban van azzal a betegséggel, amiben a kiskorú szenved
- a nyilatkozat tevő a kiskorú akaratát is képviseli
- a kiskorút is tájékoztatják
- véleményét figyelembe veszik
- anyagi juttatásban nem részesül
- a hatóságok tudományos útmutatásait betartják
- kockázat, fájdalom, szorongás minimalizálva
- gyermekgyógyász szakmai-etikai véleménye szükséges (ETT KFEB)

A VIZSGÁLÓK TEENDŐI A KLINIKAI VIZSGÁLAT FOLYAMATÁBAN

A vizsgálati alanyok tájékoztatása, bevonása

- szóbeli és írásbeli tájékoztatás (hivatalos betegtájékoztató – egymást nem helyettesítheti) – megfelelő időt kell adni erre!!!
- Írásbeli önkéntességi nyilatkozat minden vizsgálattal kapcsolatos tevékenységet megelőző!
- A vizsgálati alany írja alá a dátumot is!!! (óra, perc)
ambuláns lap, EKG, vérvételi időpont egyéb vizsgálat csak ezután indulhat!!!!
- családorvos tájékoztatása – betegkártya

Hangsúlyozni kell a vizsgálati személynek

- az önkéntességet,
- bármikor, minden magyarázat nélkül is visszavonhatja beleegyezését, és kiléphet a vizsgálatból
- Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat 1 példányát és *valamennyi későbbi változatát* a vizsgálatba bevont személynek oda kell adni

Köszönöm a figyelmet!