

Az OGYÉI hatóság feladatai. A klinikai vizsgálatok központi engedélyezése a 536/2014/EU rendelet tükrében- SE-TK/2022.I./2022

Good Clinical Practice. Középfokú Klinikai Vizsgáló Tanfolyam

Dr. Hajdú Ágnes Zita

OGYÉI

Klinikai Kutatások Főosztály

2022. április 6.

Klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos hatósági feladatok

- Klinikai vizsgálatok engedélyezése
 - + eseti kutatási engedély pszichotróp anyagok, kábítószeres esetén
 - + GMO engedély
- Vizsgálatok nyomon követése
 - módosítások
 - felfüggesztés
- Gyógyszerbiztonsági értékelés (DSUR/ASR és SUSAR)
- Vizsgálatok ellenőrzése
- Tanácsadás „scientific advice”

A munkánkat meghatározó jogszabályok

Európai Unió jogszabályai:

2022. január 31-től Az európai parlament és tanács 536/2014/EU rendelete

Még 2025. január 30-ig

- Directive 2001/20/EC

Directive 2001/83/EC az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexe

- Eudralex Volume 10. – guideline-ok mindkét szabályozáshoz

Hazai jogszabályok



Törvények:

- 1997. évi CLIV. (Egészségügyi törvény)
- 2005. évi XCV. (Gytv., gyógyszer törvény)

Kormányrendelet:

- 235/2009. (X.20.) korm. rendelet a klinikai vizsgálatokról
2. cím gyógyszeres klinikai vizsgálatok

Miniszteri rendelet:

- 35/2005 (VIII. 26.) EüM Rendelet

A Direktíva szerinti eljárásokban a 2022. január 30-án hatályos Gytv., Korm. Rend. és EüM Rend., a Reguláció szerinti eljárásokban a 2022. január 31-én hatályos verzió alkalmazandó.

ÁKR (2018. január 1-től)

Általános közigazgatási rendtartás

Mit szabályoz?

Amit a speciális jogszabály nem rendez

- Határidők (pl. módosítások esetén)
- Határozatok, végzések formái
- Kieső idő
- Szüneteltetés lehetősége
- Szakhatóságokra vonatkozó rendelkezések



Az ÁKR egyes rendelkezései alól kikerülünk a Reguláció szerinti eljárásokban.

Pl. határidők-tacit approval-nincs díj visszafizetés, szüneteltetés nincs, kieső időt a referens szabja meg- nemzeti ünnepek)

e-ügyintézési tv.

Az elektronikus ügyintézés és a bizalmi szolgáltatások általános szabályairól szóló 2015. évi CCXXII. törvény értelmében 2018. január 1-től kötelező a gazdálkodó szervezetek számára az egyes állami szervekkel való elektronikus kapcsolattartás, valamint az ehhez szükséges hivatalos elérhetőségen történő dokumentumküldés/fogadás.

Gyakorlatban:

- E-kapu (Direktíva)
- Clinical Trial Information System (Reguláció)

További dokumentációt igénylő vizsgálatok

Vizsgálatban kábítószer vagy pszichotróp anyagot használnak

- Eseti kutatási engedély kiadása is szükséges (pontosan hol és mennyi anyagot fognak tárolni, felhasználni)



Vizsgálatban genetikailag módosított organizmus a vizsgálati készítmény

Géntechnológiai hatóság az OGYÉI

1998. Évi XXVII törvény géntechnológiai tevékenységről alapján **külön engedély** szükséges

- Párhuzamosan engedélyt kell kérni – nem forgalomba hozatali célú kibocsátásra („deliberate use”)

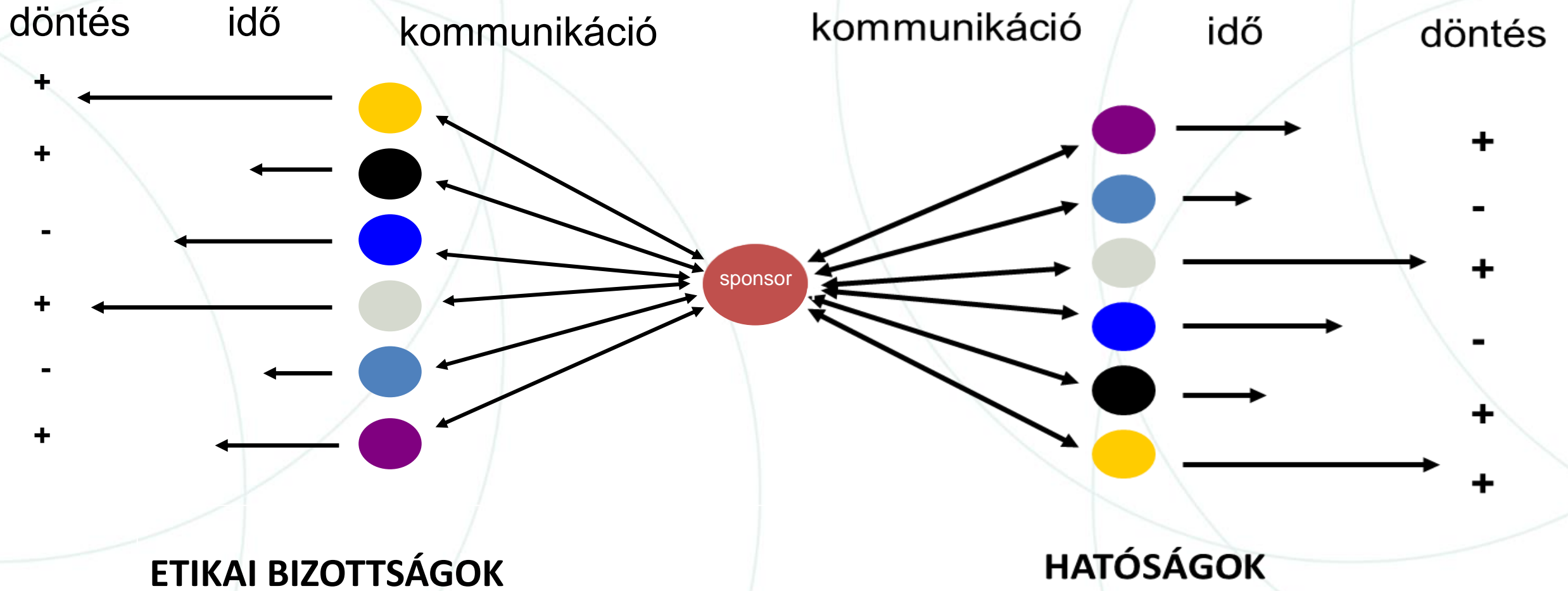
elsősorban a környezetre való károsító hatást vizsgálják
(Forgalomban lévő GMO gyógyszer: Imligyc, Zolgensma)

Ionizáló sugárzók vizsgálata

Az NNK szakhatóság és az engedélyezési eljárásokban sugárvédelmi szempontból értékel

*Például: a vizsgálati szer terápiás vagy diagnosztikai célból fejlesztett **radiofarmakon**, illetve olyan **izotóppal jelzett** vizsgálati készítmény, mely alkalmazásának célja a szer farmakokinetikai és/vagy farmakodinámiás hatásának vizsgálata.*

EU multinacionális vizsgálatok engedélyezése jelenleg

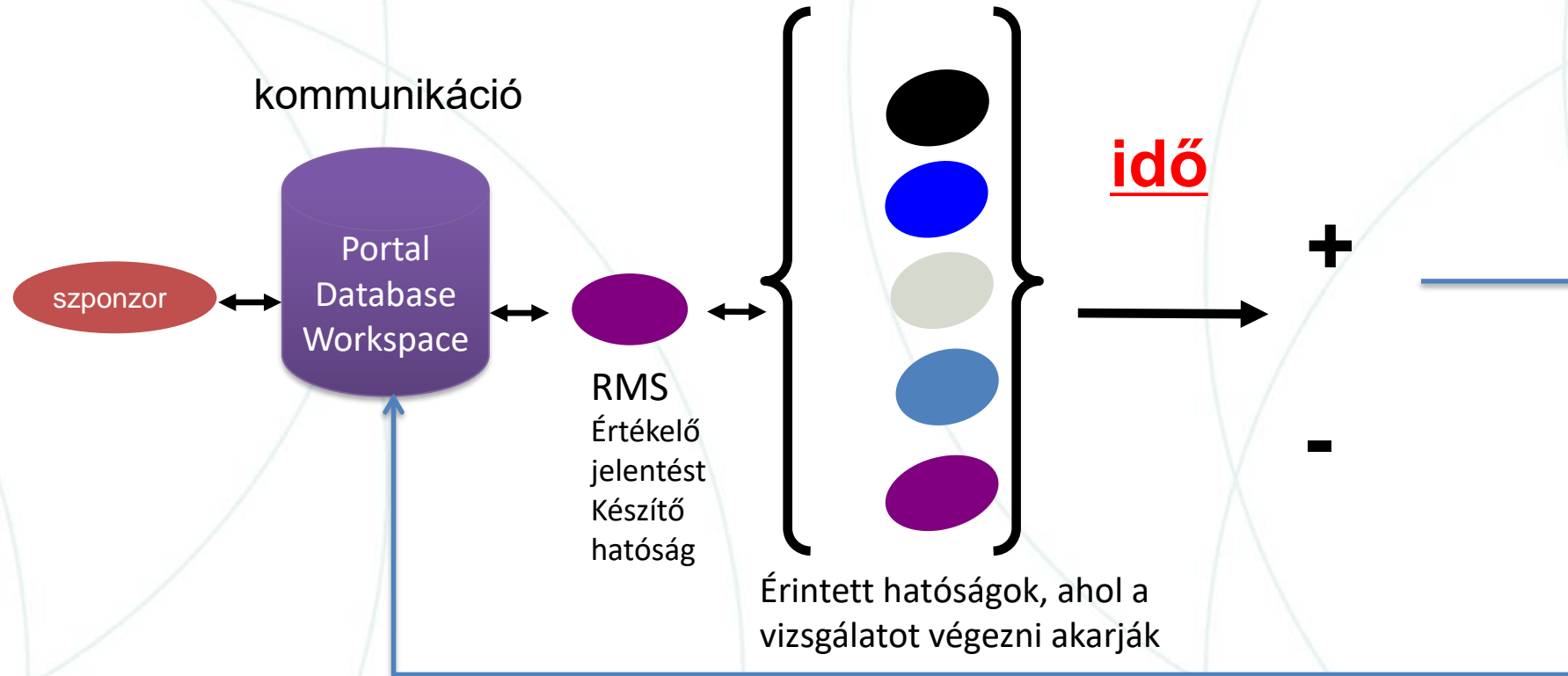


A változás okai

Reg. 536/2014/EU

- A cél a klinikai vizsgálatok engedélyezési folyamatának megkönnyítése
- A vizsgálati kérelmek szakmai értékelése a különböző országokban egy időben, koordináltan történjen, egységes szakmai vélemény készüljön
- Reguláció – egységes szabályozás
- Határidő betartása - hallgatólagos beleegyezés bevezetése
- Benyújtás közös portálon keresztül (CTIS)

EU multinacionális vizsgálatainak engedélyezése reguláció szerint



AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS 536/2014/EU RENDELET

EU parlament elfogadta 2014. április 16.

Kihirdetés 2014. május 27.

Audit 2020 vége-2021 eleje

CTIS elfogadás, és kihirdetés 2021. július 31.

Indulás: 2022. január 31.

Beadás választható: 2023. január 30.

Átmeneti periódus vége: 2025. január 30.

Tagállami hatáskörök

Értékelésben résztvevő testület(ek) bevonása

Etikai bizottságok részvételének szabályozása

Nyelvi követelmények megállapítása

Kiegészítő intézkedések (nem cselekvőképes személyek, stb.)

Értékelési díj meghatározása (Gytv. melléklete szerint)

Nem-kereskedelmi vizsgálatok kedvezményei (eljárási díj nincs)

Jogorvoslati eljárás

Általános elv

„Klinikai vizsgálat csak abban az esetben végezhető, ha:

a) a vizsgálati alanyok jogai, biztonsága, méltósága és jólléte védelemben részesül, és minden egyéb érdekekkel szemben elsőbbséget élvez;

továbbá

b) úgy tervezték meg, hogy megbízható és robusztus adatokat szolgáltatasson.”
(Reg 536/2014/EU)

Új fogalmak

„kismértékű beavatkozással járó klinikai vizsgálat”

- Vizsgálati szer forgalomban van
- indikáció szerint alkalmazzák, vagy tudományos bizonyíték támasztja alá
- Kiegészítő vizsgálatok minimális kockázatot jelentenek

Nagyjából a IV. fázisú vizsgálatnak fele meg, kicsit bővebb

Tagállamok a biztosításban tehetnek könnyítést-Mo.-n nincs engedmény, risk based monitoringnál figyelembe vehető)

Kiegészítő gyógyszer (AXMP) Később részletesen

Mi változik?

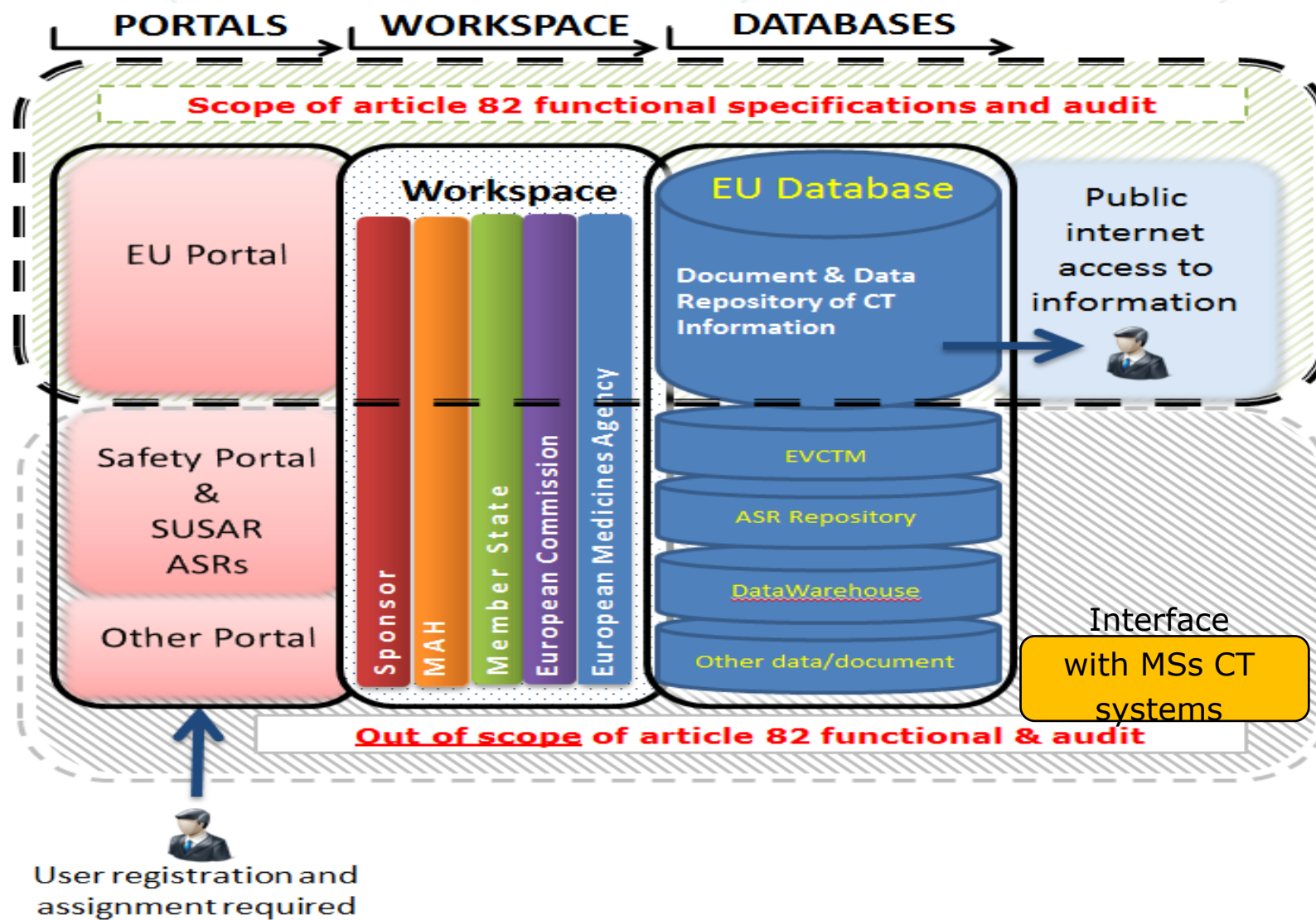
Benyújtás EU portálon keresztül (CTIS)

Engedélyezési eljárás folyamata

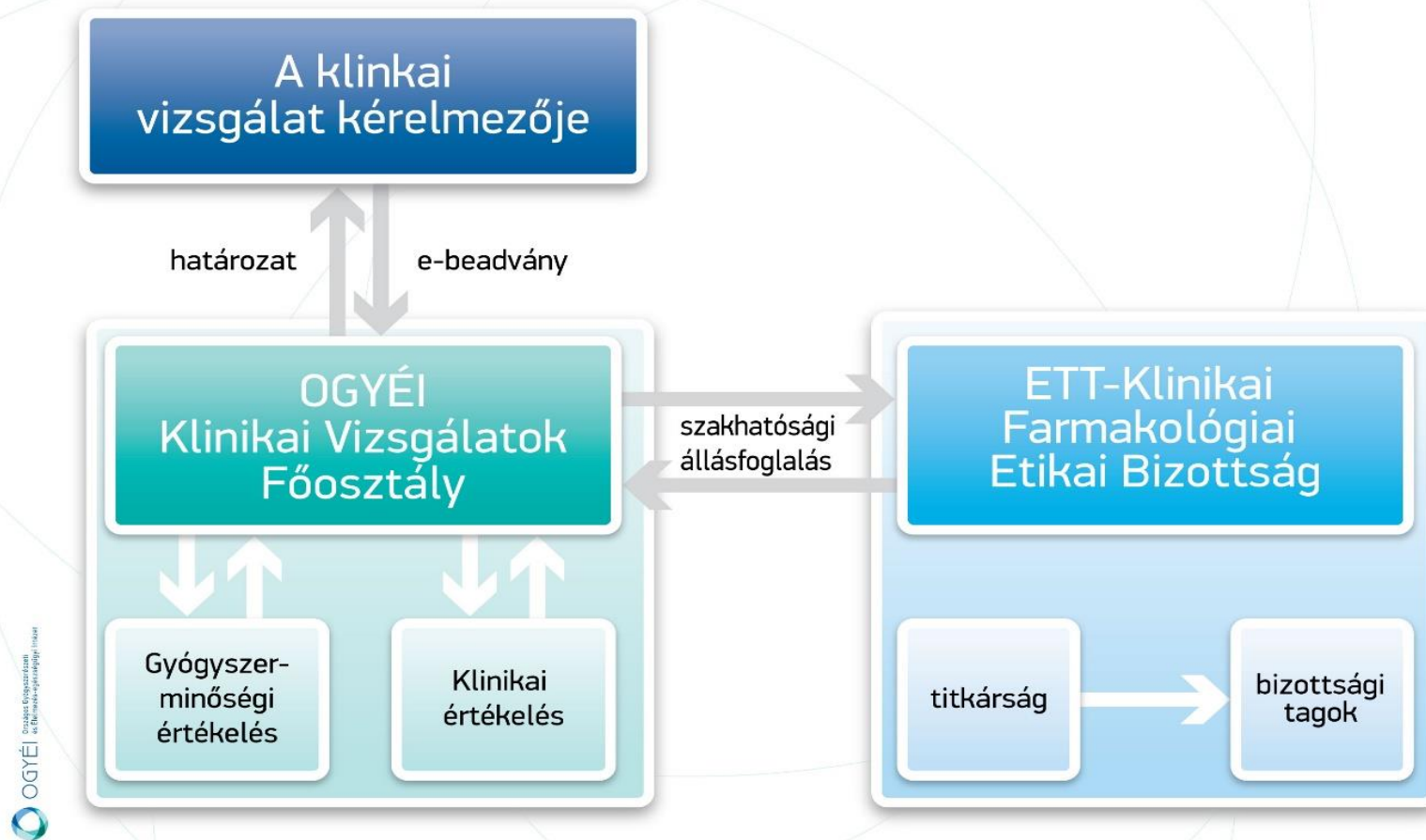
Egységesebb döntések

Nagyobb nyilvánosság

Gyógyszerbiztonsági értékelések nagyobb szerepe



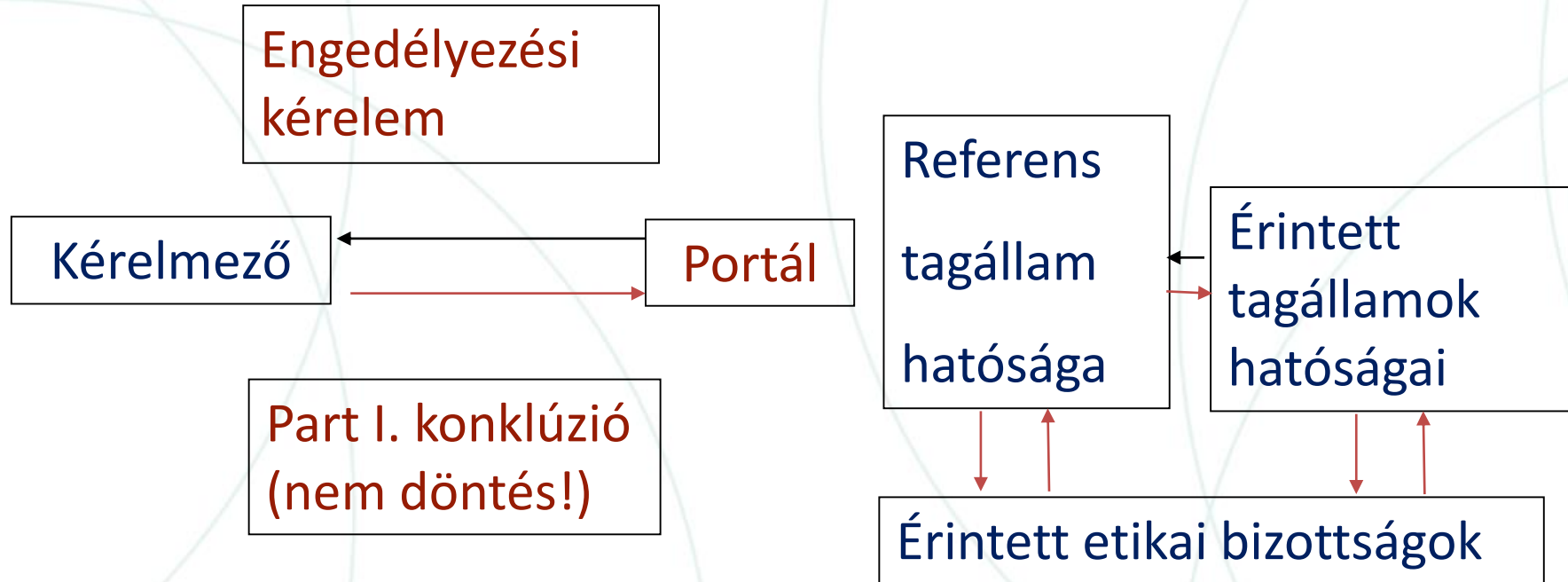
A humán klinikai vizsgálatok engedélyezési folyamata



Engedélyezési eljárás az új rendszer szerint

- Egyetlen benyújtási pont a szponzorok számára (***EU portal***)
- *Két részből áll az értékelés:*
 - ***PART I.*** közös értékelés a résztvevő tagállamokkal
 - ***PART II.*** nemzeti rész
- ***Szigorúan előírt határidők (hallgatás = beleegyezés)***
- ***Egységes dokumentáció az engedély iránti kérelemhez (I. melléklet szerint)***

Part I. értékelési eljárása



Part I. dokumentumok

kísérőlevél

formanyomtatvány

vizsgálati terv

Investigator's brochure

GMP bizonylat

IMPD

kiegészítő gyógyszerek dokumentációja

cimkeszöveg

Referens ország feladata

Értékelő jelentés készítése

Egyeztetés a tagállamokkal - kérdéslista összeállítása

Kommunikáció a szponzorral

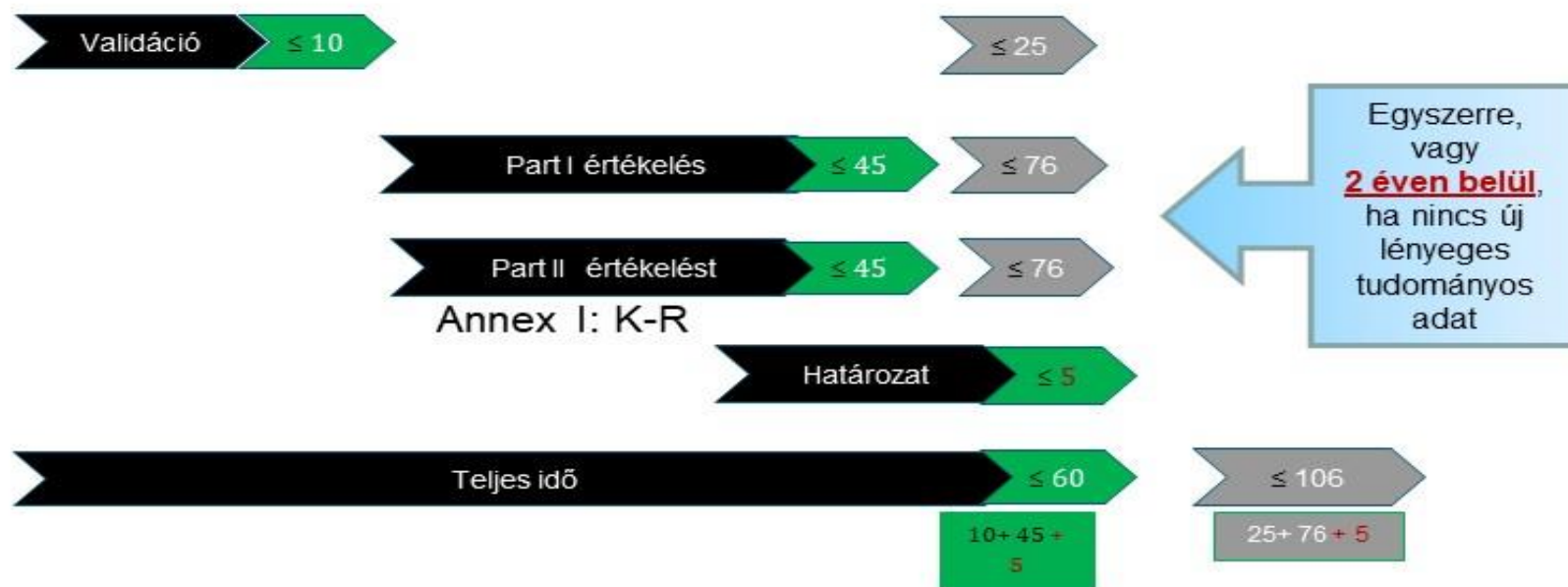
Új tagállam bevonása esetén is a referens koordinálja a folyamatot

Módosítások értékelő jelentésének készítése

Értékelő jelentések

- regulátoros
- gyógyszerminőségi
- preklinikai
- klinikai
- statisztikai

HATÁRIDŐK



Érintett tagállam utólagos bevonása 52 nap (+31 nap hosszabbítás lehet)

Értékelés szempontjainak szabályozása Direktíva szerinti kérelmeknél-OGYÉI

235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet

- 23. § (3) Az engedélyezési eljárás során az engedélyező - az adott vizsgálat jellegének megfelelően - megvizsgálja
 - a) **préklinikai vizsgálatok** megtörténtét és megfelelőségét,
 - b) a vizsgálati készítménnyel a kérelem benyújtásáig végzett **klinikai vizsgálatokat**,
 - c) a tervezett vizsgálat **szakmai indokoltságát**, továbbá a vizsgálati **módszerek alkalmasságát** a vizsgálati terv célkitűzéseiben foglaltak megválaszolására,
 - d) a vizsgálati terv **szakmai követelményeknek való megfelelőségét**,
 - e) a várható **kockázatot** és a várható terápiás **előnyt**,
 - f) a vizsgálati készítmény **gyógyszerminőségi** szempontból emberen történő alkalmazhatóságát

Értékelés szempontjai Reguláció szerint

Reg. 534/2014 6. cikk

Értékelő jelentés – Az I. részben szereplő szempontok...

a) a klinikai vizsgálat valóban **kismértékű beavatkozással** járó klinikai vizsgálatnak minősül-e, amennyiben a megbízó ezt állította.

b)... i. a **várt terápiás és népegészségügyi előnyök**, figyelembe véve az alábbi tényezők mindegyikét:

- a vizsgálati **gyógyszerek** jellemzői és a vizsgálati gyógyszerekkel kapcsolatos ismeretek,
- a klinikai **vizsgálat relevanciája**, többek között hogy a klinikai vizsgálatban részt vevő vizsgálati alanyok csoportjai reprezentálják-e a kezelendő populációt, illetve ha nem, az e rendelet I. melléklete 17. pontjának y) alpontjával összhangban adott magyarázat és indokolás; a tudományos ismeretek jelenlegi állása; az, hogy a klinikai vizsgálatot a gyógyszerek forgalomba hozatalának értékeléséért és engedélyezéséért felelős szabályozó hatóságok ajánlották-e vagy írták-e elő; valamint adott esetben a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozóan a gyermekgyógyászati bizottság által az 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelettel (1) összhangban kialakított vélemény,
- a klinikai vizsgálat **során kapott adatok megbízhatósága és robosztussága**, figyelembe véve a statisztikai megközelítéseket, a klinikai vizsgálat megtervezését és módszertanát (beleértve a mintaméretet és a randomizációt, az összehasonlító készítményt és a végpontokat);

ii. a vizsgálati alanyt érintő **kockázatok és kellemetlenségek**, figyelembe véve az alábbi tényezők mindegyikét:

- a vizsgálati **gyógyszerek** és a **kiegészítő gyógyszerek** jellemzői és a velük kapcsolatos ismeretek,
 - a beavatkozás jellemzői a standard klinikai gyakorlattal összehasonlítva,
 - a **biztonsági** intézkedések, beleértve a kockázat minimalizálására irányuló intézkedéseket, a monitorozást, a biztonságossági jelentést és a **biztonsági tervet**,
 - a vizsgálati alany egészségét érintő azon kockázat, amelyet az orvosi kezelésre szoruló állapot jelent, amelyre a vizsgálati gyógyszert tesztelik;
- c) a vizsgálati gyógyszerek és a kiegészítő gyógyszerek **gyártása és behozatala** tekintetében a IX. fejezetben meghatározott követelményeknek való megfelelés;

d) a X. fejezetben meghatározott **címkézési követelményeknek** való megfelelés;

e) A vizsgáló részére összeállított **ismertető teljessége és megfelelősége**.

Tapasztalat VHP eljárásokból

- majdnem 13 éve
- Közös értékelés az önkéntes tagállamok hatóságaival és néhány önkéntes etikai bizottsággal
- Haszna a szponzor számára: az új reg. szerinti működéshez a vizsgálatok harmonizációjának előkészítése
- Haszna a hatóság számára: bepillantás európai országok különböző értékelési szokásaiba
- CTIS indulásával nem látjuk a VHP-s harmonizált vizsgálatok gyors migrációját-szponzor elveszíti amit VHP-ban harmonizált

Clinical Trial Facilitation Group key Document List

<https://www.hma.eu/ctfg.html>

- RSI:
 - Q&A document – Reference Safety Information, November 2017
 - CTFG RSI Q&A cover note, March 8th 2018
- Contraception: Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials, V1.1, 21/09/2020
- GLP: Question and Answer document on Good Laboratory Practice, March 2017

Értékelendő dokumentáció (közös szakasz)

Jelen nemzeti

- Protokoll
- Investigator's brochure
- IMPD
- GMP dokumentáció

Jövő

- Cover letter-(validáció során)
- Protokoll
- Investigator's brochure
- IMPD
- GMP dokumentáció
- **DMC Chapter** (GUIDELINE ON DATA MONITORING COMMITTEES, EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr., 27 July 2005 és Q and A 2020)

Cover letter

- CT-1-guidance- említi (RSI helyének megadása már benne)
- 235/2005-nem említi, nincs formai követelmény
- 536/2014-részletes elvárások, pl. AxMP, orphan, cluster, low interventional, RSI hely stb.
- VHP- GLP nyilatkozat (sokan kérték VHP-ban, de ctfq QA szerint is elég ha az IMPD-ben leírják, mi az IB-ben és az IMPD-ben is keressük)
 - GLP vizsgálóhely (EU GLP program, OECD, OECD-MAD-e?)
 - GLP vizsgálat (táblázatosan minden fontos adat, study azonosító, hol?, mikor, melyik vizsg. GLP?- pivotális safety!)

Példák tipikus VHP kérdésekre vagy elutasításra

- RSI nagyon szigorúan értékelve, a módosítása is- „expected SAR lista módosítása” van-e kellő evidencia, halálos SAE nem lehet várt, mert akkor az R/B már nem kedvező, új SAE felvételének szabály, formailag megfelel-e (MedDRA, gyakoriság, számok)
- Fogamzásgátlás: szó szerint a ctfp guide a követendő. Rizikó értékelés és rizikó csökkentés ebben részletesen
- GLP: Természetesen mi is mindig megköveteljük a pivotális safety non-clinical vizsgálatokra, de sok kérdés ment a részletekre vonatkozóan (mi elfogadtuk a nyilatkozatot erről az IB-ben IMPD-ben, de cover letterben is kérik mások.)

Quality

Lényegében nincs változás. A most életbe lépő, de már évek óta publikus új, részletesebb guideline-ok szerint értékelnek a hatóságok most és a jövőben is:

- EMA/CHMP/QWP/545525/**2017** *Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* és a
- EMA/CHMP/BWP/534898/2008 rev. 1 corrigendum, September **2018** *Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials*

AxMP (Auxiliary Medicinal Product)

Reg.536/2014

- AxMP - kiegészítő gyógyszerek (végpont értékeléshez, vagy fiziológiás válasz kiváltásához egyéb gyógyszer=challenge agent, rescue, alapkezelés)
- **címke** ugyanúgy nem kell ha TK
- Min. **sIMPD** kell ha nem TK
- **ASR**-ben erről is írjanak **LL**-t,
- Ha nincs TK -**SUSAR-EVCTM**, ha TK - spontán eset, **EVPM**

Dir. 2001/20/EC

- Az AxMP most Non-IMP és IMP is lehet!
- A Non-IMP nem definiált, és 2001/83/EC Directiva vonatkozik rá.
- Ha nincs TK-ja a kiegészítő gyógyszer IMP-nek tekintendő (felelősség kérdése, mellékhatás gyűjtés, jelentés, hatósági értékelés, címkézés)

Nemzeti szakasz-Part II dokumentáció

- Toborzási intézkedések –dokumentumok
- - VIZSGÁLATI ALANYOKNAK NYÚJTOTT TÁJÉKOZTATÁS, TÁJÉKOZTATÁSON ALAPULÓ BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT ÉS A TÁJÉKOZTATÁSON ALAPULÓ BELEEGYEZŐ NYILATKOZATRA VONATKOZÓ ELJÁRÁS (**Kérünk magyar nyelvű listát a benyújtott dokumentumokról-genetikai, nem cselekvőképes**) EGYÉB BETEGANYAGOK
- A VIZSGÁLÓ SZAKMAI ALKALMASSÁGA - (CV esetén nem kötelező a templát, GCP igazolás, protokoll aláírás)
- A LÉTESÍTMÉNYEK MEGFELELŐSÉGE - Site suitability template, működési engedély, OMS-ben generált Organisation ID és Local ID azonosító, vizsgálóhelyek neve magyarul pontosan
- BIZTOSÍTÁS, pénzügyi intézkedések (költségmegosztás, per patient fee), eljárási díj bizonylata
- Arra vonatkozó igazolás, hogy az adatok feldolgozása az adatvédelemre vonatkozó uniós joggal összhangban történik - nem kötelező, mert a BT része

Határozat

Mindenki egyetért – **Engedély** (Part I és Part II nemzeti szakasz után, döntés)

Feltétel meghatározásával **feltételes engedély**

Elutasítás:

- PART I. részben az RMS véleménye negatív
- Ha a tagállam nem ért egyet a PART I. értékelő jelentéssel és
 - a vizsgálati alany a tagállam standard klinikai gyakorlathoz képest rosszabb minőségű kezelést kapna,
 - nemzeti jogszabályokkal ellentétes a döntés,
 - biztonságosság, adatok megbízhatósága nem megfelelő
- PART II. értékelés negatív
- Etika véleménye negatív

Gyógyszerbiztonság

Változások:

- Risk based monitoring – külön terv, melyre utalnia kell a protokollnak
- Közös gyógyszerbiztonsági értékelések
(DSUR, SUSAR)

Különbségek

Hallgatólagos beleegyezés (Tacit approval- ha a tagállam kicsúszik a határidőből = OK) **jelenleg: nincs, de van díj visszafizetés határidő sértés esetén**

1-szer lehet kérdezni **jelenleg: többször, de ugyanazt a kérdést csak egyszer lehet feltenni**

Válaszra szigorú határidők (késés esetén a kérelmet megszüntnek kell tekinteni) **Nem szüntetjük meg, de a határidőn belül kell válaszolni**

„Clock stop” nincs **1 alkalommal lehet az eljárás szüneteltetését kérni**

Informális „clock stop”: dec 23- jan 7. **jelenleg: nincs**
ha 2 éven belül nincs betegbevonás az engedély lejár **jelenleg nincs lejárát**

Klinikai vizsgálatok nyilvántartása

<https://www.ogyei.gov.hu/listak/> - **Engedélyezett klinikai vizsgálatok Magyarországon** című lista a magyar gyógyszerhatóság által engedélyezett és magyarországi vizsgálóhelyeken futó klinikai vizsgálatok adatait tartalmazza.

Eudra CT/CTIS - clinicaltrialregister.eu

Transzparencia szabályok

Publikus portál: <https://euclinicaltrials.eu/search-clinical-trials-reports>

Transzparencia dokumentum (Category 1-3, halasztás szabályai)

- Eredményeket a laikusok számára érthető módon is publikálni kell
- Nagyobb transzparencia – dokumentumok kikerülnek pl. CV

Köszönöm a figyelmet!

