

A hatóság szerepe a klinikai vizsgálatok engedélyeztetésében

Dr. Hajdú Ágnes Zita

Klinikai Kutatások Főosztálya
Nemzeti Népegészségügy és Gyógyszerészeti
Központ

Klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos hatósági feladatok

- Klinikai vizsgálatok engedélyezése
- + eseti kutatási engedély pszichotróp anyagok, kábítószeres esetén
- + GMO engedély
- + orvostechnikai engedély kombinált vizsgálatok esetén
- Vizsgálatok nyomon követése: módosítások, státusz, felfüggesztés
- Gyógyszerbiztonsági értékelés: 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

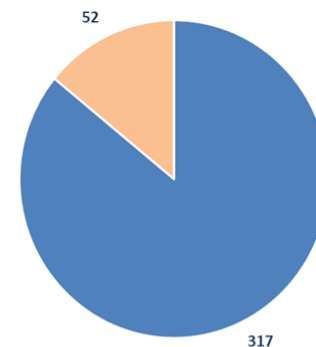
- Directive 2001/20/EC

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

- Eudralex Volume 10. – guideline-ok mindkét szabályozáshoz

Regulation 536/2014/EU

- Indulás: 2022. január 31.
- Beadás választható: 2023. január 30.
- Átmeneti periódus vége: 2025. január 30.
- A cél a klinikai vizsgálatok engedélyezési folyamatának megkönnyítése
- A vizsgálati kérelmek szakmai értékelése a különböző országokban egy időben, koordináltan történjen, egységes szakmai vélemény készüljön
- Határidő betartása - hallgatólagos beleegyezés bevezetésével
- Benyújtás közös portálon keresztül (CTIS)



■ Direktíva 2022 ■ Reguláció 2022

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 és utána hatályos verziók alkalmazandók.

ÁKR (2018. január 1-től)

Általános közigazgatási rendtartás

Mit szabályoz?

Amit a speciális jogszabály nem rendez

- Határidők (pl. direktíva szerinti módosítások esetén)
- Határozatok, végzések formái
- Kieső idő (direktíva szerinti eljárásokban)
- Szüneteltetés lehetősége (direktíva szerinti eljárásokban)

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:

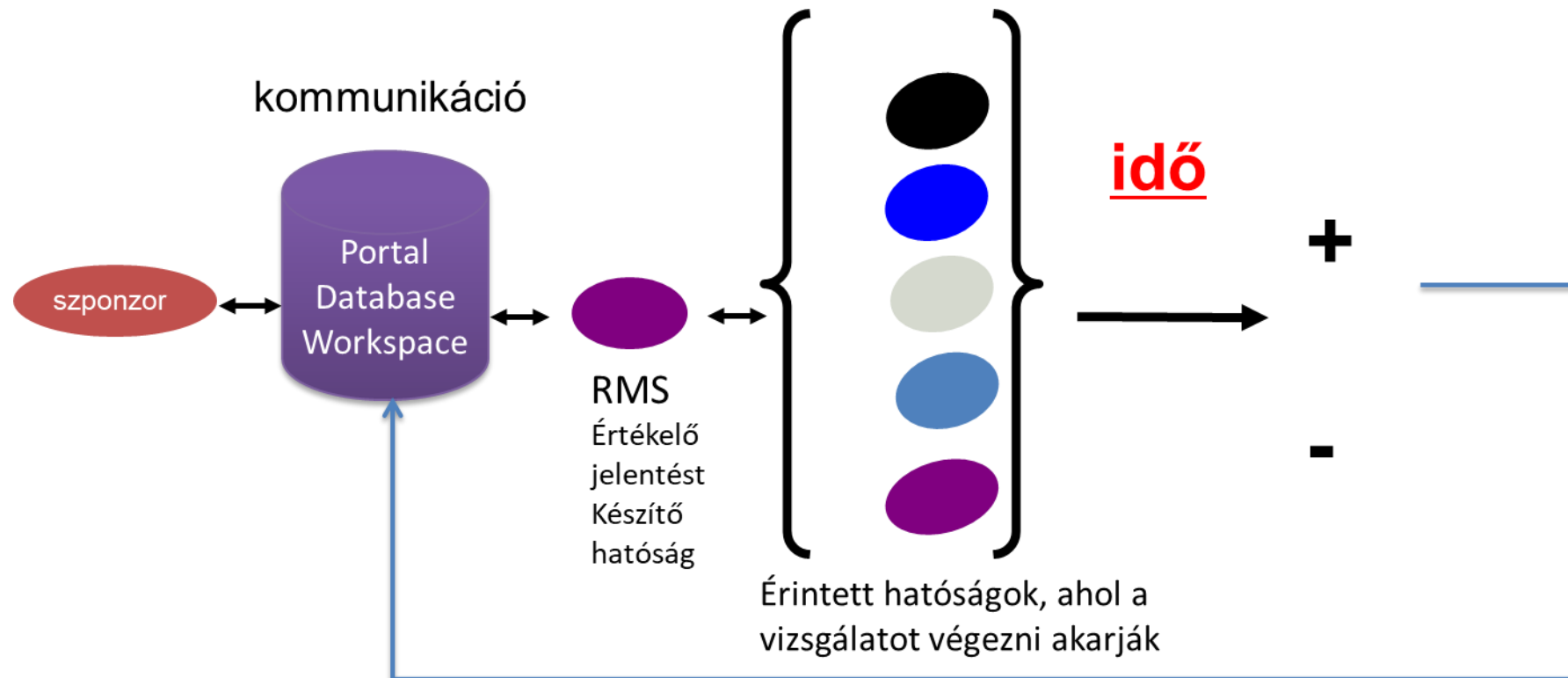
- E-kapu (Direktíva)
- Clinical Trial Information System (Reguláció)

További dokumentációt igénylő vizsgálatok

- Kábítószer vagy pszichotróp anyag: Eseti kutatási engedély kiadása is szükséges (pontosan hol és mennyi anyagot fognak tárolni, felhasználni).
- Fejlett terápiás készítmény: Speciális szabályok érvényesek.
- Genetikailag módosított organizmus: Engedély nem forgalomba hozatali célú kibocsátásra („deliberate use”).
- Ionizáló sugárzók: Nincs külön engedély, de értékeljük a sugárvédelmi dokumentációt.
- Orvostechnikai eszközzel kombinált vizsgálatok: Gyógyszeres és eszközös klinikai vizsgálati eng. szükséges a vizsgálat megkezdéséhez.

https://ogyei.gov.hu/specialis_klinikai_vizsgalatok_536_2014_EU

EU multinacionális vizsgálatainak engedélyezése reguláció szerint



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:

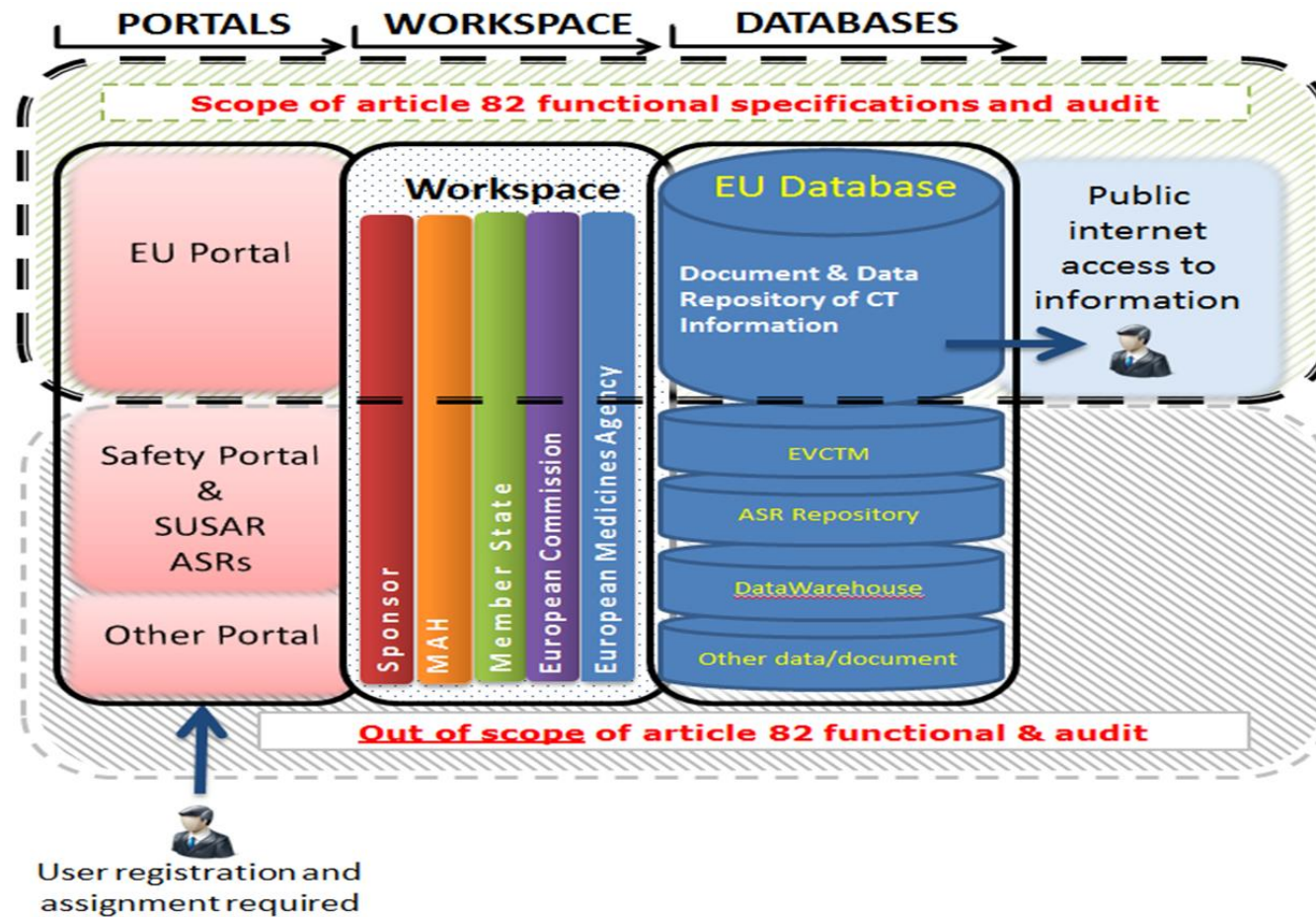
a) a vizsgálati alanyok jogai, biztonsága, méltósága és jólléte védelemben részesül, és minden egyéb érdekekkel szemben elsőbbséget élvez;

továbbá

b) úgy tervezték meg, hogy megbízható és robusztus adatokat szolgáltatasson.”

(Reg 536/2014/EU)

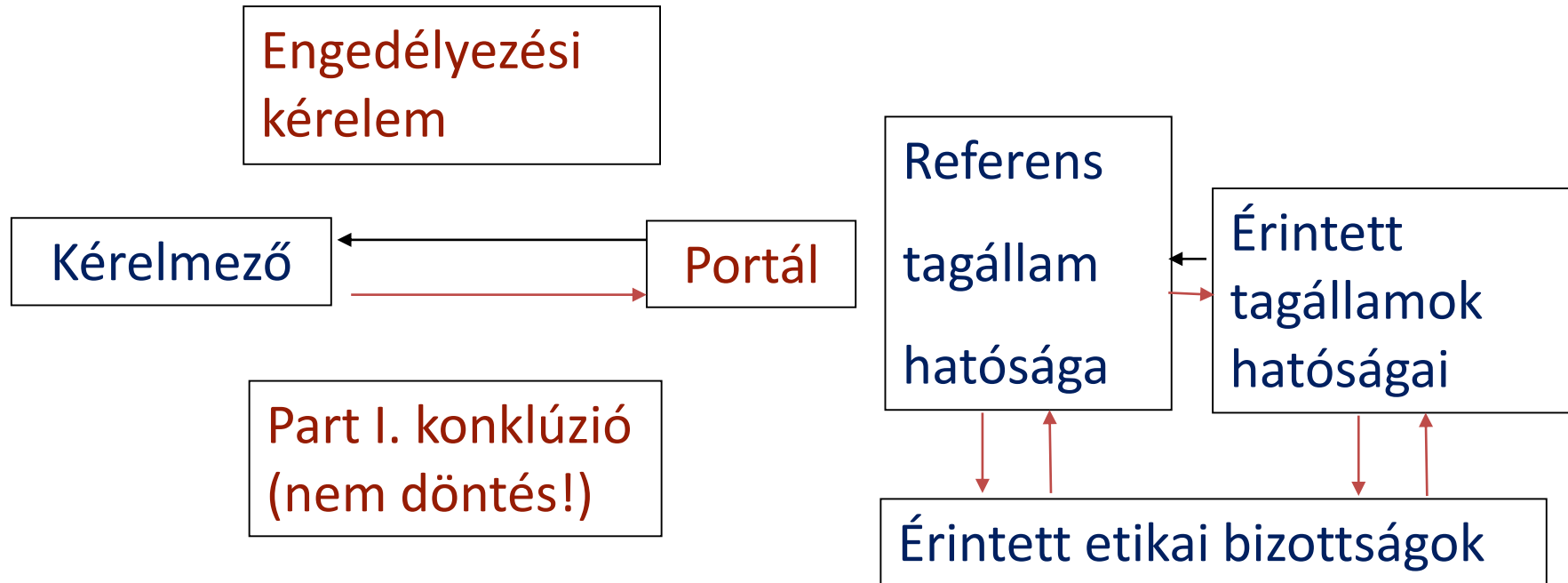
CTIS portál és adatbázis



Engedélyezési eljárás a Reguláció szerint

- Egyetlen benyújtási pont a szponzorok számára (**EU portal**)
- RMS-t a szponzor jelöli
- *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)
- „Clock stop” nincs
- Informális „clock stop”: dec 23- jan 7.
- Ha 2 éven belül nincs betegbevonás az engedély lejár.

Part I. értékelési eljárása



Part I. dokumentumok

- kísérvlevél
- formanyomtatvány
- vizsgálati terv
- Investigator's brochure
- GMP dokumentáció
- IMPD
- kiegészítő gyógyszerek dokumentációja
- címkeszöveg

Referens ország feladata

Értékelő jelentés készítése

Egyeztetés a tagállamokkal - kérdéslista összeállítása

Kommunikáció a szponzorral

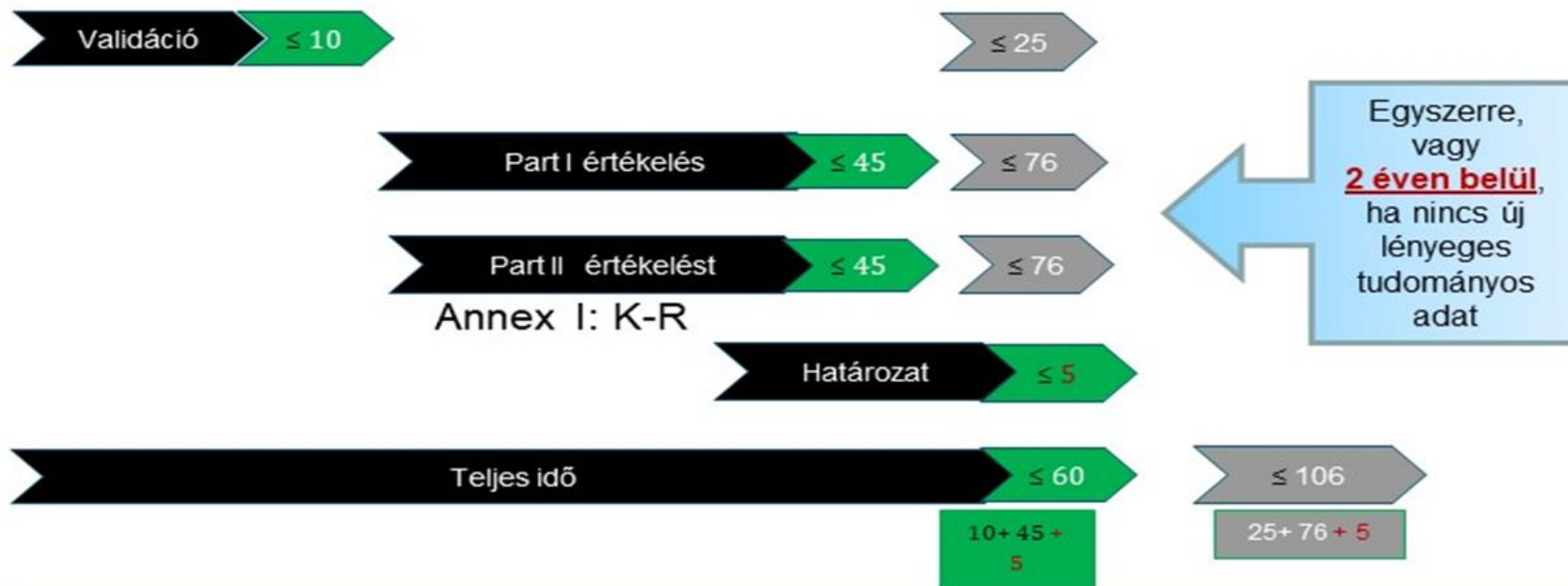
Új tagállam bevonása esetén is a referens koordinálja a folyamatot

Módosítások értékelő jelentésének készítése

Értékelő jelentések

- regulátoros
- gyógyszerminőségi
- preklinikai
- klinikai
- statisztikai

Határidők



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

Értékelés szempontjai I. rész

Reg. 534/2014 6. cikk

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

- a) **kismértékű beavatkozással** járó klinikai vizsgálatnak minősül-e
- 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**..,
 - a klinikai vizsgálat **során kapott adatok megbízhatósága és robosztussága**..,...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, ...és a **biztonsági tervet**,
 - a vizsgálati alany **egészségét érintő azon kockázat**...;
- c) a vizsgálati gyógyszerek és a kiegészítő gyógyszerek **gyártása és behozatala**
- d) **címkézési követelményeknek**
- e) A vizsgáló részére összeállított **ismertető teljessége és megfelelése**.

Regulátoros segítség a kérelem összeállításához

- EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en
- Quick guide for sponsors - Regulation 536/2014 in practice
- Questions and Answers Document - Regulation (EU) 536/2014
- Transzparencia szabályok: EMA Appendix, on disclosure rules, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014”
EMA/228383/2015 Endorsed https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-disclosure-rules-functionalspecifications-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf
- CTCG munkacsoport ajánlásai:
<https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-facilitation-and-coordination-group.html>
- Clinical Trials Information System (CTIS): online training modules
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/training-support/clinical-trials-information-system-ctis-online-training-modules#authority-workspace-section>

Clinical Trial Coordination 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

Nemzeti szakasz-Part I 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

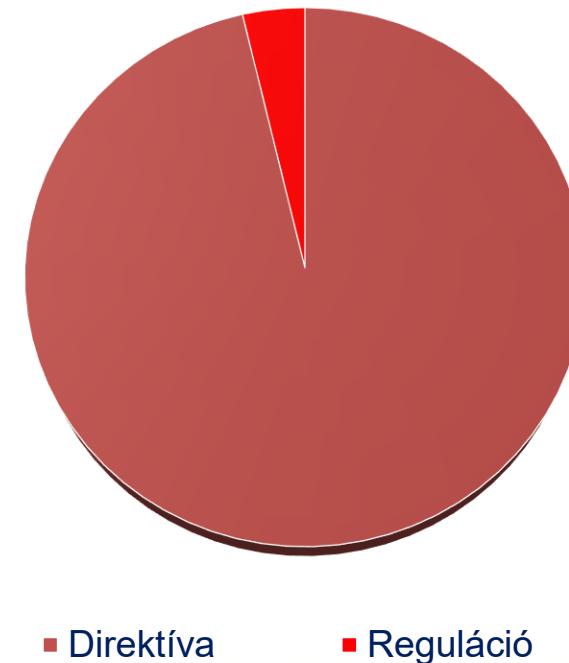
- Változások:
- Risk based monitoring – külön terv, melyre utalnia kell a protokollnak
- Közös gyógyszerbiztonsági értékelések (DSUR, SUSAR)
- saMS szerep:

https://ogyei.gov.hu/egyeb_nyilvantartasok_listak, 9. lista-díjfizetéshez információ

Transitional trials

- Mik ezek? - Folyamatban lévő vizsgálatok, melyeket a Reguláció elvárásaihoz kell igazítani 2025. január 30-ig.
- A nem-kereskedelmi, és kereskedelmi szponzorokat érintő teendők az átmeneti periódus alatt:
 1. Ha nemzetközi a vizsgálatuk, akkor egységesítsék módosítás formájában nemzeti eljárásban!
 2. Regisztráljanak a CTIS rendszerben!
 3. Az EU-ban egységes, jóváhagyott dokumentációt 2025. január 30-ig lezáruló eljárással vigyék be a CTIS-be! (1-2 hónap)

Engedélyezett és megkezdett vizsgálatok
2022



Decentralizált elemek a gyógyszeres klinikai vizsgálatokban

Fogalom:

Decentralizált - Centrumon kívüli tevékenységek

- Táv-vizitek, a telemedicina eszközeivel, digitális eszközökkel, otthoni vizitek, kiszervezett tevékenységek
- Beteg tájékoztatása és beleegyezése elektronikus úton
- Vizsgálati készítmény beteghez szállítása
- Távoli adatkezelés
- Távoli adatellenőrzés



EU ajánlása

Guidance on the management of clinical trials during
COVID-19 pandemic



Recommendation paper on decentralised elements in
clinical trials

+Annex (13 Dec 2022)

Klinikai vizsgálatok nyilvántartása

Engedélyezett klinikai vizsgálatok

Magyarországon című lista a magyar gyógyszerhatóság által engedélyezett és magyarországi vizsgálóhelyeken futó klinikai vizsgálatok adatait tartalmazza.

<https://www.ogyei.gov.hu/listak/>

Eudra CT/CTIS

<https://clinicaltrialregister.eu>

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

Transzparencia szabályok

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

- Eredményeket a laikusok számára érthető módon is publikálni kell
- Nagyobb transzparencia – dokumentumok kikerülnek pl. CV, értékelő jelentés, study report
- Halasztást kérhet a szponzor a publikálásra: Category 1-3 szabályok szerint
- Publikus és nem publikus dokumentum verziók a CTIS-ben

Köszönöm a figyelmet!

