

**Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) és az
Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága (ETT-
KFEB)**

KÖZÖS MÓDSZERTANI LEVELE

A klinikai vizsgálati protokollok szakmai és etikai bírálatának folyamata jogszabályokban rögzített. Mivel azonban a jogszabályok nem tudnak választ adni minden kérdésre, szükségesnek tartjuk összefoglalni a szakmai-etikai elbírálás általános elveit, és ezzel átláthatóbbá, kiszámíthatóbbá tenni az engedélyezést, támpontot adni a kérelmezőknek, csökkenteni az elutasítások számát. Azonban az etikai értékelés – a jogszerűségnek való megfelelés megállapításán túl – egységesen alkalmazott szakmai/etikai elveken nyugszik, amelyek alapján a központi etikai bizottság a konkrét vizsgálati protokollban foglalt részletes szakmai, tárgyi és gyakorlati információk elemzésével alakít ki támogató vagy elutasító véleményt, amely minősített többségi szavazással válik a hatóságot kötő erejű etikai állásfoglalássá.

A klinikai vizsgálatok folyamán továbbra is legfontosabbnak tartjuk a vizsgálati alanyok jogainak, érdekeinek, egészségének védelmét, ez pedig a kodifikált jogi előírásokon túlmutathat. Míután az etikai bírálat fontos része a vizsgálóhely személyi-, tárgyi megfelelőségének értékelése (35/2005 (VIII.26) EüM rend. 2. számú melléklet, ajánlásaink elsősorban erre a területre vonatkoznak.

A **vizsgálóhelyek** elbírálásáról a hatóság, ill. a szakhatóság – az OGYÉI és az ETT-KFEB –, a megbízók, CRO-k, és a nem kórházi vizsgálóhelyek képviselőinek bevonásával közös álláspontot alakított ki. Erre azért volt szükség, mivel az újszerű **hatásmódú** szerekkel tervezett, megnövekedett rizikójú vizsgálatok esetén a benyújtott dokumentáció sokszor nem elégséges a vizsgálóhelyek alkalmasságának elbírálásához.

Mivel az ilyen készítményekkel folytatandó klinikai vizsgálatok száma nő, valamint a jövőben a további új eljárások – génterápia, őssejt terápia, stb. – is várhatók, szükségesnek tartjuk, hogy a klinikai vizsgálóhelyek kritériumrendszerét **időről időre** közösen határozzuk meg.

A fentiek figyelembevételével az alábbi ajánlásokat tesszük:

I. ÁLTALÁNOS ALKALMASSÁGI FELTÉTELEK:

A) Személyi feltételek:

Vizsgálatvezető:

- Egészséges önkénteseken történő fázis I. vizsgálatokban klinikai farmakológia (KF) szakvizsga;
- Betegeken történő fázis I. vizsgálatok esetében KF szakvizsga és a vizsgálat tárgyát képező klinikai szakterületen szerzett szakorvosi képesítés is, vagy társvizsgáló szakorvos megnevezése szükséges. (Egyebekben a 35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet 2. sz. melléklete mérvadó.)

Társvizsgáló szakorvos(ok) személyének megnevezése és szakmai önéletrajzának benyújtása szükséges akkor is, amikor egy adott vizsgálatban a vizsgálatvezető szakvizsgálója nem releváns, vagy ha egyidejűleg több szakma kompetenciájába tartozó

tünetek mérését-kiértékelését írja elő a protokoll, vagy ha gyermekek bevonásával végzett vizsgálatnál a vizsgálatvezető nem gyermekgyógyász.

B) Tárgyi feltételek:

Vizsgálóhely:

- Csak ÁNTSZ működési engedéllyel rendelkező egészségügyi szolgáltató lehet, ahol a vizsgálat ténylegesen történik.
- A vizsgálóhely megnevezése, postai címe, minden dokumentumban egyezik az engedélyben szereplő névvel. (Pl.: Application Form, Biztosítás)

5 évnél nem régebbi alapítású, illetve csak járóbeteg rendelést végző vizsgálóhely esetében *kívánatos* az alábbi dokumentumok másolatát már a benyújtáskor mellékelni:

- ÁNTSZ engedély (az engedélyezett szakterületnek és a vizsgálat indikációjának összhangban kell lennie),
- Általános ÁNTSZ engedély „*klinikai vizsgálatok végzésére*” csak fázis I. vizsgálóhely esetében értelmezhető

A vizsgálati terv, illetve a vizsgálati szer függvényében (elsősorban **fázis II.** vizsgálatok esetén) fokozott figyelmet kell fordítani az optimális vizsgálati körülmények megteremtésére.

A 35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet 2. sz. melléklete a fázis II. vizsgálatok tárgyi feltételeit következőkben határozza meg:

„Egyetemi klinikán, vagy kórházban levő fekvőbeteg osztály, *szakambulancia*, ill. egyéb *szakorvosi* rendelő, amely rendelkezik a megfelelő diagnosztikai egységekkel, és amely megfelel... a személyi és tárgyi minimumfeltételeknek, valamint a *tervezett vizsgálat elvégzéséhez szükséges eszközökkel, felszereltséggel*”.

Ezeknek a feltételeknek egyedi, az adott klinikai vizsgálatra vonatkozó bírálata a KFEB hatásköre, és a szakmai-etikai vélemény része.

II. ÚJSZERŰ HATÁSMÓDÚ, NAGYRIZIKÓJÚ KÉSZÍTMÉNYEKSEL TÖRTÉNŐ KLINIKAI VIZSGÁLATOK SZEMÉLYI ÉS TÁRGYI ALKALMASSÁGÁRÓL

Az általános feltételek tekintetében lásd fent.

Mivel a KFEB munkájában eddig a leggyakrabban *újszerű hatásmódú, nagyrizikójú készítményekkel* kapcsolatos vizsgálatokban merültek fel kérdések, módszertani levelünk elsősorban ezekkel kíván foglalkozni.

Ezek alkalmazási területe várhatóan egyre tovább fog bővülni a közeli jövőben. E szerek alkalmazásakor a nem kívánt mellékhatások jellege más, mint a hagyományos szintetikumoknál. Ilyenek lehetnek az esetenként fellépő súlyos allergiás reakciók, az infekciók fokozott veszélye (pl. tbc, hepatitisek reaktiválódása, új opportunistá fertőzések, stb.) és más jellegű szövődmények (neurológiai, kardiológiai és onkológiai mellékhatások). Ezért klinikai alkalmazásuk csak nagy

körültekintéssel, és szigorú szakmai, módszertani irányelvek (pl. lásd: Egészségügyi Szakmai Kollégium Reumatológiai Tagozata és Tanácsa ajánlása)

Bár az egyes szakterületek hazai szakmai irányelvei nem értelmezhetők közvetlenül a klinikai vizsgálatokra, hiszen azokban par excellence az elfogadott gyakorlaton túllépő szakmai szabályok érvényesülnek, mégis, véleményünk szerint feltehetően a kijelölt centrumok munkatársai rendelkeznek elsősorban azokkal a szakmai tapasztalatokkal, felszereltséggel, amelyekkel az adott betegcsoportokat a bizottság számára is megnyugtató módon lehet kezelni ezekkel a hatékony, ám esetenként igen súlyos, nem kívánt hatásokat is kiváltó – és nem utolsó sorban igen drága szerekkel.

Speciális körülmény, amit feltétlenül figyelembe kell venni, hogy a Magyarországon forgalombahozatali engedéllyel rendelkező biológiai készítmények bizonyos körét a rutin betegellátásban csak arra akkreditált gyógyító központokban – például onkológia, reumatológia – lehet alkalmazni. Természetesen azonban, a klinikai vizsgálatokban résztvevő betegek számára biztosítani kell a centrumokhoz hasonló magas színvonalú ellátást minden engedélyezett klinikai vizsgálóhelyen.

Természetesen azt a körülményt is figyelembe kell venni, hogy nem minden beteg klinikai vizsgálata történhet ezekben a centrumokban földrajzi, pénzügyi, stb. okokból.

Ugyanakkor nem lehet eltekinteni attól a fontos társadalmi/ egészségügyi /pénzügyi érdektől sem, hogy amikor a beteg részt vesz egy klinikai vizsgálatban, annak tartamára a szponzor *térítésmentesen* bocsátja rendelkezésre ezeket a költséges készítményeket.

Mindezek miatt az újszerű hatásmódú, nagyobb kockázatú szerekkel végzendő klinikai vizsgálatok esetén, kizárólag a betegek biztonságát, megfelelő gyógykezelését szem előtt tartva a KFEB álláspontja a következőkben foglalható össze.

A) Speciális ajánlások

1. Alapvető követelmény, hogy a betegek beválasztásakor/kizárásakor, a vizsgáló orvoscsoportnak legyen olyan nevesített tagja, aki dokumentálható módon, napi gyakorlatában rendszeresen alkalmaz a vizsgálati szernek megfelelő típusú (például biológiai eredetű) gyógyszereket, és hitelt érdemlő módon bizonyítja jártasságát.
2. A biológikummal való kezelésben jártas szakorvos számára biztosítani kell a várható mellékhatásoknak megfelelő szakorvosokkal történő sürgős eseti konzultációt.
3. Etikai szempontból alapvető annak ismerete, hogy hogyan alakul a beteg gyógykezelése a vizsgálat befejezése után. Iránymutató a Helsinki deklaráció legújabb kiadásának vonatkozó 22. pontja: „A klinikai kutatások esetén a protokollnak ki kell térnie a kutatás utáni ellátások megfelelő biztosítására.” (idézi: LAM 2014;24(3):133–136.)

Speciális esetekben megnyugtató megoldás lehet például, ha a szponzor vállalja, hogy továbbra is (pl. törzskönyvezésig) térítésmentesen biztosítja a beteg számára a gyógyszert. Erre nézve a Bizottság szponzori állásfoglalást kérhet.

A KFEB támogató szakhatósági véleményének a kiadásához a fenti feltételek mindegyikének hitelt érdemlő alátámasztását kívánja meg egységesen a benyújtott vizsgálati tervek és módosítások elbírálásánál.

B) Személyi feltételek:

1. **Vizsgálatvezető** (PI) a szakterület szakorvosa (gyermeken történő vizsgálat esetén gyermek szakorvos) aki az adott terápiával kezelt betegek vezetésében dokumentáltan több éves jártasságra tett szert.
2. A biológiai kezelések indikálásában, folytatásában és ellenőrzésében már jártasságot szerzett, az új hatásmódokat tekintve elméletileg is jól képzett szakorvosok bevonásának igénye az ilyen természetű klinikai vizsgálatokba mindenekelőtt a szakterületen való jártasság jelentőségén alapul. A speciális tapasztalatnak érvényesülnie kell a betegbeválasztás folyamatában, és fontos szerepe van a váratlan nemkívánatos események sürgősségi ellátása során szükséges konzultatív szerep betöltésében.
3. Előnyös a gondozott saját beteganyag. Fontos a betegtoborzás módja, köre, a betegbeválasztás gondos mérlegelése, a megfelelő diagnosztikus eljárások alkalmazása. A toborzás véglegesnek szánt dokumentumait célszerű a vizsgálati kérelem egyéb anyagaival egyszerre benyújtani.
4. A vizsgálatban résztvevő vizsgáló, illetve a vizsgálatról releváns információt szolgáltatni tudó személy *legyen folyamatosan elérhető*.

C) Tárgyi feltételek:

1. **Intézményi háttér:** követelmény a biológiai terápiára alkalmas betegek korrekt kiválasztásához, a diagnózisok felállításához, a differenciáldiagnosztika céljára speciális *laboratóriumi* (központi, vagy helyi speciális laboratóriummal kötött szerződés útján biztosított) és *konzíliumi* háttér bemutatása.
2. Szükséges egy alkalmas helység biztosítása, ahol a beteg megfigyelhető, szükség szerint a vitális funkciók monitorozásával.
3. Az eddigiekben KFEB részéről igényelt intenzív kórházi háttérszerződés *mellőzhető*, az alábbi feltételek megvalósulása esetén: a kezelés során bármikor előforduló szövődmények sürgősségi ellátásában a szokásos betegutak követő beszállítás esetén a felvevő kórház orvosainak elengedhetetlen tájékoztatását kell, hogy szolgálja a jól szerkesztett, informatív *betegkártya*, amelyen fellelhetőek a vizsgálat adatai, az alkalmazott kezelés lényege, a vizsgálatról releváns információt szolgáltatni tudó orvos bármikor elérhető telefonszáma. A betegkártyát ezért jóváhagyásra be kell nyújtani a Bizottságnak, továbbá a betegtájékoztatóban nyomatékosan fel kell hívni a vizsgálati alanyok figyelmét arra, hogy a betegkártyát saját érdekükben a vizsgálat időtartama alatt állandóan tartsák maguknál.
4. A szponzor felelőssége, hogy a vizsgálatral összefüggő esetleges egészségkárosodással kapcsolatos betegellátás költségei ne az OEP keretét terheljék.

5. **Fázis II. vizsgálatok** esetén különösen előnyös, ha a klinikai vizsgálat jól felszerelt, folyamatosan működő, *multidiszciplináris kórházi közegben* történik.
6. Amennyiben járóbeteg rendelés tervez fázis II. vizsgálatot, fenti kritériumok meglétét már a benyújtáskor célszerű minél részletesebben dokumentálni.
7. A vizsgálóhely rendelkezzen a sürgősségi orvosi beavatkozáshoz szükséges berendezésekkel, gyógyszerekkel, eszközökkel.

Az ETT-KFEB a rendelkezésre álló dokumentumok alapján folyamatosan saját adatbázist alakít ki, hogy a vizsgálóhelyeknek azonos jellegű vizsgálatok esetén ne kelljen minden alkalommal igazolniuk megfelelőségüket. Azonban természetesen az alkalmasság megállapítása vizsgálatspecifikus: a Bizottság minden vizsgálatot egyedileg értékeli.

Az alkalmasság igazolására az ETT-KFEB a helyi vagy regionális IKEB ill. az OGYÉI Inspektorátusának véleményét kérheti. Szükségesnek tartjuk, hogy a vizsgálóhely benyújtáskor nevezze meg, hogy melyik helyi/regionális etikai bizottsághoz tartozik

Dr. Füst Zsuzsanna
egyetemi tanár
elnök