



Klinikai vizsgálatok kézikönyve

SPRINGMED ORVOSI SZAKKÖNYVEK

Szerkesztette:

Lakner Géza
Renczes Gábor
Antal János

Lakner Géza – Renczes Gábor – Antal János
(szerk.)

Klinikai vizsgálatok kézikönyve

Köszönetet mondunk a könyv megjelenéséhez nyújtott támogatásért:

Amgen Kft.

AstraZeneca Kft.

Boehringer Ingelheim Pharma Kereskedelmi Képviselet

Covance Hungária Kft.

GlaxoSmithKline Kft.

Janssen-Cilag Kft.

Medico Uno Pharma Kft.

Pfizer Kft.

Pharm-Olam Kft.

Premier Research Kft.

Quintiles Magyarország Kft.

Roche (Magyarország) Kft.

Lakner Géza
Renczes Gábor
Antal János
(szerk.)

Klinikai vizsgálatok kézikönyve

SpringMed Kiadó, 2009

© Lakner Géza–Renczes Gábor–Antal János (szerk.), 2009

Szerzők:

Antal János, Ary Kornélia, Harsányi László, Kaló Zoltán, Lakner Géza, Papp István,
Renczes Gábor, Reusz György, Séra Tamás, Szabolcs Éva, Szepesi Gábor, Szijártó Attila,
Sztaniszláv Dániel, Virányi Mariann, Vizi János, Vokó Zoltán

Orvosi szaklektor: Vas Ádám

Jogi szaklektor: Ilku Livia

SpringMed Orvosi Szakkönyvek® sorozata Lakner–Renczes–Antal
(szerk.): Klinikai Vizsgálatok Kézikönyve SpringMed Kiadó, 2009
ISBN 978-615-6848-25-3
ISSN 2060-310X

Minden kiadói jog fenntartva. A SpringMed Kiadó az 1795-ben alapított
Magyar Könyvkiadók és Könyvterjesztők Egyesülésének tagja.

SpringMed Kiadó Kft.

Felelős szerkesztő: Dr. Böszörményi Nagy Klára

Kiadói szerkesztő: Dr. Pécsi Tibor

Szerkesztőségi titkár: Csébi Csilla (szerkesztoseg@springmed.hu)

Tipográfia és tördelés: Balázs Ildikó, Németh János (Stúdió 12 Bt.)

Borítóterv: Németh János (Stúdió 12 Bt.)

Grafika: Dr. Lakner Géza

Marketing: Bán Csanád (marketing@springmed.hu)

Terjesztés: Végh Rita, (info@springmed.hu, 279-0527)

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	5
A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság szakmai ajánlása	13
A Magyarországi Klinikai Vizsgálatszervezők Társaságának szakmai ajánlása.....	15
Előszó (Kerpel-Fronius Sándor).....	17
Bevezetés (Lakner Géza – Renczes Gábor – Antal János).....	19
Jogszabályok jegyzéke.....	22

HUMÁNGYÓGYSZER-FEJLESZTÉS

1 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Preklinikai fázis (Lakner Géza)	27
1.1 Molekulafelfedezés és -előállítás	27
1.2 Preklinikai, állatkísérletes vizsgálatok.....	29
1.2.1 Farmakológia	29
1.2.2 Toxikológia	30
1.2.3 Toxikokinetika.....	32
2 Innovatív gyógyszerfejlesztés – Klinikai fázis (Renczes Gábor).....	34
2.1 A humán gyógyszerfejlesztés főbb lépései	34
2.1.1 Fázis 0. vizsgálatok.....	35
2.1.2 Fázis I. vizsgálatok.....	35
2.1.3 Fázis II. vizsgálatok.....	38
2.1.4 Fázis I/II. vizsgálatok.....	39
2.1.5 Fázis III. vizsgálatok.....	39
2.1.6 Fázis IV. vizsgálatok.....	41
2.1.7 Egyéb fázisvizsgálatok.....	41
2.2 Klinikai vizsgálati technikák	43
2.2.1 A beteganyag definiálása	43
2.2.2 Randomizáció	44
2.2.3 Kontrollcsoport.....	45
2.2.4 Maszkolás.....	46
2.2.5 Csoportképzés.....	47
2.2.6 Kiegészítő kezelések.....	50
2.2.7 Különleges vizsgálati technikák.....	51
2.3 Összefoglalás	51

3 Beavatkozással nem járó vizsgálatok (Kaló Zoltán).....	53
3.1 A beavatkozással nem járó vizsgálatok alkalmazási területei.....	53
3.2 A beavatkozásokkal nem járó vizsgálatok meghatározása.....	54
3.3 Főbb vizsgálati típusok az adatgyűjtés módja szerint.....	54
3.4 Beavatkozással nem járó vizsgálatok szabályozási szempontjai.....	55
3.5 Összefoglalás.....	56
4 Generikusgyógyszer-fejlesztés, hasonló biológiai gyógyszerek (Lakner Géza).....	58
4.1 Generikus készítmények. Az egyenértékűség fogalma.....	58
4.2 Bioekvivalencia-vizsgálat.....	60
4.3 A biológiai egyenértékűség különleges esetei.....	62
4.4 Hasonló biológiai gyógyszerek.....	63
5 Gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés (Reusz György).....	65
5.1 A gyermekgyógyászati vizsgálatok létjogosultsága.....	65
5.2 Élettani-kóreltani sajátosságok.....	65
5.2.1 Újszülöttek.....	65
5.2.2 Koraszülöttek.....	66
5.2.3 Csecsemők, kisdedek.....	66
5.2.4 Gyermek, serdülő.....	66
5.3 Gyógyszerrendelési gyakorlat.....	67
5.4 Gyógyszerformák a gyermekkorban.....	68
5.5 A gyermekgyógyászati vizsgálatok különleges vonásai.....	69
5.5.1 Gazdasági megfontolások – Szabályozás az Egyesült Államokban, Európában és hazánkban.....	69
5.5.2 Etikai megfontolások.....	70
5.5.3 A vizsgálatba bevonás kérdése – beleegyezés, egyetértés.....	71
5.5.4 A placebo használatának kérdése.....	73
5.5.5 Vérvétel.....	73
5.5.6 Randomizált, kettős vak maszkolású vizsgálatok.....	74
6 Placebo alkalmazása a klinikai vizsgálatok során (Antal János).....	75
6.1 A placebo fogalma és alkalmazásának szakmai-etikai körülményei.....	75
6.2 Placebokontrollos és aktív kontrollos vizsgálatok összehasonlítása.....	77
6.3 A placebo hatásmechanizmusa.....	78
6.4 A placebo mellékhatásai.....	79
6.5 Jogszabályok, irányelvek.....	80
6.6 Összefoglalás.....	80
7 Orvostudományi kutatás sebészeti szakterületeken (Harsányi László – Szijártó Attila).....	82
7.1 Bevezetés.....	82
7.2 Új eljárások bevezetésére egyetemlegesen vonatkozó jogszabályok és a sebészi innováció.....	82
7.3 Az összehasonlító ág problémái.....	84
7.4 A vizsgálat kiküszöbölhető szubjektív eleme: a sebész.....	85
7.5 Speciális etikai megfontolások.....	86
7.6 Összefoglalás.....	86

A KLINIKAI VIZSGÁLATOK KÖRÜLMÉNYEI

8 A klinikai vizsgálatok etikai vonatkozásai (Szepesi Gábor – Vizi János).....	91
8.1 Előzmények.....	91
8.2 Etikai alapelvek, valamint dilemmák	92
8.3 A vizsgálat alanya	92
8.3.1 A tájékozott bejegyzés.....	92
8.3.2 Sérülékeny (vulnerábilis) alanyok	95
8.3.3 Cselekvőképtelen, illetve korlátozottan cselekvőképes személyek bevonása	96
8.3.4 A vizsgálati alanyok toborzása	97
8.4 A vizsgálati terv	97
8.5 A vizsgáló	98
9 A klinikai vizsgálatok jogi szabályozása (Vizi János – Szepesi Gábor)	101
9.1 A klinikai vizsgálatok jogforrási rendszere	101
9.1.1 Nemzetközi jog.....	101
9.1.2 Uniós jog.....	101
9.1.2.1 Uniós rendeletek.....	101
9.1.2.2 Uniós irányelvek	102
9.1.2.3 Uniós „soft law”	102
9.1.3 Belső jog.....	103
9.1.3.1 Alkotmányos alapok	103
9.1.3.2 Törvényi szabályozás.....	104
9.2 A klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos hatósági, etikai eljárás.....	106
9.2.1 Az ETT KFEB feladatai	107
9.2.2 A hatósági engedély módosítása – 35/2005. EüM rendelet 18-18/A. §.....	107
9.2.3 Az intézményi kutatási etikai bizottságok szerepe.....	107
9.2.4 A klinikai vizsgálatok ellenőrzése – 35/2005. EüM rendelet 19. §.....	108
9.3 A klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos szankciórendszer	109
9.3.1 Közigazgatási jellegű szankciók.....	109
9.3.2 Etikai felelősség.....	109
9.3.3 Polgári jogi felelősség	110
9.3.4 Büntetőjogi felelősség	111
9.3.4.1 Foglalkozás körében elkövetett veszélyeztetés	111
9.3.4.2 Emberen végezhető kutatás szabályainak megszegése.....	111
9.3.4.3 Egészségügyi önrendelkezési jog megsértése.....	111
10 A klinikai vizsgálatok szakmai szabályrendszere – a Helyes Klinikai Gyakorlat (GCP)	
(Papp István).....	112
10.1 Bevezetés.....	112
10.2 Hogyan fejlődött ki a GCP?.....	113
10.3 Az ICH-GCP szerkezete.....	117
10.3.1 Meghatározások.....	117
10.3.2 A GCP alapelvei.....	117
10.3.3 Az Intézményi Kutatásetikai Bizottság (IKEB)	118
10.3.4 A vizsgálatvezető.....	118

10.3.5 A megbízó.....	118
10.3.6 A protokoll.....	119
10.3.7 A Vizsgálók Kézikönyve.....	120
10.3.8 A nélkülözhetetlen dokumentumok.....	121
10.4 Összefoglalás.....	121
11 Minőségbiztosítás (Ary Kornélia).....	123
11.1 Bevezetés.....	123
11.2 Szabványműveleti előiratok.....	124
11.2.1 Javasolt SZME-„alaplista” megbízók, CRO-k részére.....	126
11.2.2 Vizsgálóhelyi minta SZME-rendszer.....	126
11.3 Monitorozás, audit, inspekción.....	127
11.3.1 Monitorozás.....	127
11.3.2 Audit.....	128
11.3.2.1 Rendszeraudit.....	128
11.3.2.2 Vizsgálataudit.....	129
11.3.3 Inspekción.....	131
11.4 Tanácsok a vizsgálóhelyek számára a minőségi elvárások teljesítéséhez.....	131
12 Gyógyszerbiztonság, farmakovigilancia (Virányi Mariann).....	133
12.1 Bevezetés.....	133
12.2 Definíciók és rövidítések.....	134
12.3 Vizsgálói felelősség és sürgős jelentési kötelezettség.....	135
12.4 Megbízói felelősség és sürgős jelentési kötelezettség.....	136
12.4.1 Általános megjegyzések.....	136
12.4.2 Nemkívánatos események nyilvántartásba vétele és értékelése.....	136
12.4.3 Sürgősségi jelentésre vonatkozó előírások.....	137
12.4.3.1 Feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSARs) jelentése.....	138
12.4.3.2 Egyéb sürgősséggel jelentendő biztonságossági problémák.....	138
12.4.3.3 Jelentési határidők.....	139
12.4.3.4 A jelentések tartalmi és formai követelményei.....	139
12.4.3.5 Speciális helyzetek kezelése.....	140
12.5 Éves biztonságossági jelentés.....	141
12.5.1 A klinikai vizsgálat éves biztonságossági jelentésének tartalma.....	142
12.5.2 Éves biztonságossági jelentési határidők.....	144
13 A vizsgálattervezés és az eredmények értékelésének biostatistikai szempontjai (Sztaniszláv Dániel).....	145
13.1 Bevezetés.....	145
13.1.1 Jelölések, képletek, rövidítések, nomenklátúra.....	145
13.1.2 Szemlélet.....	145
13.1.3 Az adatok integritása.....	146
13.2 Mérés, adatok.....	147
13.2.1 A mérés tudománya, statisztikai modellek.....	147
13.2.2 A mérések gyakorlati kérdései.....	147
13.2.3 Az adatok információtartalma, indextulajdonságok.....	147

13.3 Az adatok értékelése, statisztika	148
13.3.1 Objektivitás	148
13.3.2 Populáció, minta	149
13.3.2.1 Adat	149
13.3.2.2 A statisztika alapja a valószínűség-számítás	149
13.3.2.3 Tapasztalati sűrűségfüggvény, hisztogram	150
13.3.3 Normáeloszlás	151
13.3.3.1 Átlag	151
13.3.3.2 Szórás	151
13.3.3.3 Szabadságfok	152
13.3.3.4 A valószínűségi sűrűségfüggvény	152
13.3.3.5 Standardizálás	152
13.3.3.6 A valószínűségi eloszlási görbék jellemzői	155
13.3.3.7 Transzformációk	155
13.3.3.8 Alapfeltevés, nullhipotézis	156
13.3.3.9 Normalitásvizsgálat, illeszkedésvizsgálat	156
13.3.3.10 A mintát jellemző paraméterek	158
13.3.3.11 Kiszóró pontok, adathiány	158
13.3.4 Eloszlások	159
13.3.4.1 Diszkrét eloszlások	159
13.3.4.2 Folytonos eloszlások	159
13.3.5 Csoportok összehasonlítása	161
13.3.5.1 Egymintás próbák	161
13.3.5.2 Több minta összehasonlítása	162
13.3.5.3 Összefüggések vizsgálata, korreláció	163
13.3.6 Hipotézisvizsgálat, döntési ítélet, tévedés, a próba ereje	165
13.3.6.1 A szükséges elemszám becslése	167
13.3.6.2 Nemparaméteres módszerek	168
13.3.6.3 A statisztikai döntések értelmezése	169
13.4 A klinikai vizsgálatok tervezési szempontjai	169
13.4.1 Elrendezések	170
13.4.2 Bevonási és kizárási feltételek	171

SZEREPKÖRÖK A GYÓGYSZERFEJLESZTÉSBEN

14 Hatósági feladatkör	175
14.1 Klinikai vizsgálatok	175
14.1.1 Történeti áttekintés	175
14.1.2 A klinikai vizsgálatok szabályozásának jelenlegi, lényeges jogi alapjai Magyarországon	175
14.1.3 A klinikai vizsgálat engedélyezési folyamata	176
14.1.4 A hatósági engedély módosítása	179
14.1.5 A klinikai vizsgálat ellenőrzése	179
14.1.6 A klinikai vizsgálat felfüggesztése és megszüntetése	180
14.1.7 Beavatkozással nem járó vizsgálatok hatósági vonatkozásai	181
14.1.7.1 Beavatkozással nem járó vizsgálat engedélyezése	181
14.1.7.2 Beavatkozással nem járó vizsgálat módosítása	181
14.1.8 Intézményi Kutatásetikai Bizottságok (IKEB)	181
14.2 Forgalomba hozatali engedélyezési eljárás	182
14.2.1 Centralizált eljárás	182

14.2.2 Decentralizált eljárás	183
14.2.3 Kölcsönös elismerési eljárás	184
14.2.4 Nemzeti forgalomba hozatali engedélyezési eljárás	185
15 Megbízó és klinikai vizsgálat (Antal János – Séra Tamás)	186
15.1 A megbízó feladatai	186
15.2 A klinikai vizsgálati munkatárs, monitor feladatai. A klinikai vizsgálat monitorozása.....	187
15.2.1 A klinikai vizsgálat előkészítése.....	187
15.2.1.1 A megvalósíthatósági tanulmány.....	187
15.2.1.2 A vizsgálóhelyek kiválasztása.....	187
15.2.1.3 A vizsgálat-előkészítő látogatás – A lehetséges vizsgálóhelyek értékelése.....	187
15.2.1.4 Szerződéskötés	188
15.2.1.5 A monitorok felkészítése a klinikai vizsgálatra	188
15.2.1.6 A vizsgálók felkészítése a klinikai vizsgálatra.....	189
15.2.2 A klinikai vizsgálat indítása, nyitó vizit.....	189
15.2.3 Monitorozás	190
15.2.3.1 A Betegtájékoztató-beleegyező nyilatkozat ellenőrzésének szempontjai.....	190
15.2.3.2 A CRF-k kitöltésének ellenőrzése.....	190
15.2.3.3 Forrásdokumentum-ellenőrzés.....	191
15.2.3.4 A betegek beválaszthatóságának és a protokoll betartásának ellenőrzése	191
15.2.3.5 A nemkívánatos/súlyos nemkívánatos események jelentésének ellenőrzése	191
15.2.3.6 A vizsgálati készítménnyel kapcsolatos ellenőrzési teendők	191
15.2.3.7 A Vizsgálóhelyi Dosszié ellenőrzése	191
15.2.3.8 Kommunikáció a vizsgálóhely személyzetével	192
15.2.3.9 Monitorvizit-jelentés	192
15.2.4 A monitor feladatai két monitorvizit között.....	192
15.2.5 A klinikai vizsgálat lezárása.....	192
15.2.5.1 Adatbáziszárlat	192
15.2.5.2 Klinikai vizsgálati záróvizit	192
15.2.6 Archiválás, tartós tárolás.....	193
15.2.7 A megbízó teendői a záróvizit után	193
15.3 Vizsgálati nővér, vizsgálati koordinátor – Megoldás fontos problémákra.....	194
15.4 A Szerződéses Kutatási Szervezetek (CRO) szerepe a klinikai farmakológiai vizsgálatok során	195
15.4.1 A megfelelő CRO kiválasztása	196
15.4.2 Összefoglalás	196
15.5 A Vizsgálóhely Szervezet (SMO).....	196
15.5.1 Szakemberhálózaton alapuló SMO.....	197
15.5.2 SMO-„vállalat”.....	197
15.6 A klinikai vizsgálatok költségelemei.....	198
16 Vizsgálóhely és klinikai vizsgálat (Renczes Gábor)	200
16.1 A vizsgálóval szemben támasztott elvárások.....	200
16.2 A vizsgálóhely anyagi-tárgyi jellemzői.....	202
16.3 A vizsgálóhely számára elérhető betegek	203
16.4 Az SMO-modell.....	203
16.5 Tervezési-szervezési buktatók.....	204

KLINIKAI FARMAKOLÓGIAI ÉS HATÁRTERÜLETI VONATKOZÁSOK

17 A gyógyszerek sorsa a szervezetben (Lakner Géza)	207
17.1 A gyógyszerválasz gyógyszerészeti fázisa	207
17.2 A gyógyszerválasz farmakokinetikai fázisa	209
17.2.1 Transzportfolyamatok	210
17.2.2 „ADME”	210
17.2.2.1 Felszívódás	210
17.2.2.2 Megoszlás	212
17.2.2.3 Metabolizmus	213
17.2.2.4 Kiválasztás	214
17.2.3 Egyensúlyi állapot, kumuláció	214
17.2.4 A farmakokinetikai folyamatok linearitása	216
17.3 A gyógyszerválasz farmakodinamikai fázisa	216
17.3.1 A farmakológiai válasz kialakulása	216
17.3.2 Dózis és hatás viszonya	217
17.3.3 A farmakológiai válaszkészség változásának különleges formái	218
17.3.4 Optikai izoméria és farmakológiai hatás	218
17.4 A gyermekkor klinikai farmakológiája	219
17.4.1 Felszívódás	219
17.4.2 Megoszlás	219
17.4.3 Metabolizmus	219
17.4.4 Kiválasztás	220
17.4.5 Farmakodinamika	220
17.5 Az időskor klinikai farmakológiája	220
17.5.1 Felszívódás	220
17.5.2 Megoszlás	220
17.5.3 Metabolizmus	221
17.5.4 Kiválasztás	221
17.5.5 Farmakodinamika	221
17.6 Kórállapotok klinikai farmakológiája	221
17.7 Farmakogenomika	222
17.7.1 Nemi különbségek	222
17.7.2 A genetikai változékonyság forrásai	222
17.7.3 A gyógyszerválasz polimorfizmusa	223
17.8 Terápiás gyógyszer szintkövetés	223
17.9 Kronofarmakológia	224
17.9.1 Kronofarmakokinetika	225
17.9.2 Kronofarmakodinamika, kronoterápia	225
17.10 Megelőzhető gyógyszer eredetű betegségek	226
17.10.1 Gyógyszermellékhatások	226
17.10.1.1 A nemkívánatos gyógyszerhatások osztályozása	226
17.10.1.2 A gyógyszer toxicitás természete	227
17.10.2 Gyógyszerkölcsonhatások	227
17.10.2.1 A gyógyszerészeti fázis kölcsönhatásai	228
17.10.2.2 Farmakokinetikai kölcsönhatások	228

17.10.2.3 Farmakodinamikai kölcsönhatások	228
17.10.2.4 Élelmi interakciók	229
17.10.2.5 Gyógynövény-kölcsönhatások	229
17.10.2.6 Kölcsönhatások defibrillátorokkal	229
17.10.3 A beteg terápiás együttműködése	229
18 Farmakoepidemiológia (Vokó Zoltán)	231
18.1 A farmakoepidemiológiai vizsgálatok indokoltsága	231
18.2 A kockázatbecslés elméleti alapjai a farmakoepidemiológiai vizsgálatok során	232
18.3 A farmakoepidemiológiai vizsgálatok fajtái avizsgálati elrendezés szerint	232
18.3.1 Randomizált klinikai vizsgálat	232
18.3.2 Kohorsz vizsgálat	233
18.3.3 Eset–kontroll vizsgálat	233
18.3.4 Eset–keresztezett vizsgálat	234
18.4 A farmakoepidemiológiai vizsgálatok adatforrásai	234
18.5 A farmakoepidemiológiai vizsgálatok megbízhatósága	235
19 Farmakoökönómia (Kaló Zoltán)	236
19.1 A farmakoökönómia alapjai	236
19.2 Az egészség-gazdaságtani elemzések típusai az adatgyűjtés módszere alapján	238
19.2.1 Klinikai vizsgálatok mentén végzett gazdasági elemzés	238
19.2.2 Naturalisztikus egészség-gazdaságtani elemzés	239
19.2.3 Gazdasági modellezés	240
19.3 A költség–hatékonyság bizonyíthatóságának kritériumai	240
19.4 Az egészség-gazdaságtani elemzések típusai az egészségnyereség mérési módszere alapján	241
19.5 Az egészségnyereség számszerűsítése	242
19.5.1 A betegek értékelése a saját egészségi állapotukról (PRO)	243
19.5.2 Az egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL)	243
19.5.3 Minőségi életév	244
19.6 Összefoglalás	245
Ábramutató	246
Tárgymutató	247

A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság szakmai ajánlása

Az elmúlt évtizedekben a klinikai farmakológia igen felértékelődött. Eredetileg is összekötő kapcsolatként szolgált az experimentális farmakológia, a gyógyszerkutatás-fejlesztés és a klinikai orvostudomány között. Híd szerepét annak köszönhetette, hogy segítségével a farmakológiai kutatások eredményeit a betegek gyógyításában lehetett alkalmazni. Lényegében a fejlesztett gyógyszerjelölt vegyület a klinikai farmakológiai vizsgálatok eredményei révén válhatott az orvosi terápia fegyvertárának részévé.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás (Evidence Based Medicine) az addigi empirikus gyógyszerbevezetéssel szakítva csak a megfelelő létszámú beteganyagban végzett, szabályozott és statisztikailag is igazolható klinikai vizsgálatok eredményeire alapozva fogadja el a gyógyszeres kezelés indikációit, teszi lehetővé a forgalomba hozatali engedélyezést. Mindez nagymértékben növelte a klinikai farmakológiai vizsgálatok számát és jelentőségét.

A klinikai vizsgálatok szabályozási folyamatai már két évtizede gyakorlatilag egységesedtek, kialakultak a GCP (Good Clinical Practice) ICH-irányelvei. Mindez korai globalizációt jelentett, így szolgálva a vizsgálatok világszerte történő elfogadhatóságát, emellett megfelelő garanciát adva a társadalom részére, hogy a humán vizsgálatok nem járhatnak a résztvevők érdekeinek etikai-szakmai sérülésével.

A magyar klinikai farmakológia 1990-től teljességgel bekapcsolódott az európai, illetve a globális vizsgálati hálózatokba, többszörösére nőttek a vizsgálati számok, kialakult a teljes vizsgálati struktúra: vizsgálóhelyek és CRO-k. Emellett a vizsgálatok engedélyezése (mind a hatósági, mind az etikai) megfelel az Európai Unió irányelveinek, több egyetemünkön a klinikai farmakológia a kötelező curriculum része lett, önálló klinikai farmakológiai tanszék alakult. A továbbképzés, a GCP-tanfolyamok és az évente megrendezésre kerülő tudományos kongresszus rendszeressé vált.

A fentiekből is látható, hogy a klinikai vizsgálatok interdiszciplináris megközelítést igényelnek, a vizsgáló orvosok mellett szinte egyenrangú szerepet szánva a részt vevő statisztikusnak, gyógyszerésznek, jogásznak, analitikusnak és szervezőnek.

A klinikai farmakológia orvosi szakvizsgával végezhető ága az orvostudománynak. A Káldor Antal által írt *A klinikai farmakológia* hosszú időn át jelentette az egyetlen magyar nyelvű tankönyvet. A Gachályi Béla által szerkesztett *Bevezetés a klinikai farmakológiába*, illetve a Gachályi Béla, Lakner Géza és Borvendég János szerkesztette *Klinikai farmakológia a gyakorlatban* című, magas színvonalú két kötet elsősorban a szakorvosképzés igényeit elégítette ki. Ezeket jól kiegészítette a Lakner Géza, Gachályi Béla és Singer Júlia által szerkesztett *Klinikai farmakológiai kislexikon – biostatistikai fogalomtárral* című könyv.

Az állandó fejlődés szükségessé tette olyan magyar nyelvű kézikönyv megjelentetését, amely a klinikai vizsgálatok valamennyi szereplőjét eligazítja az elméleti-gyakorlati kérdésekben.

A Lakner Géza, Renczes Gábor és Antal János által szerkesztett, elismert gyakorlati szakemberek által írt *Klinikai vizsgálatok kézikönyve* kiválóan megfelel e követelményeknek, röviden és közérthetően foglalja össze a klinikai vizsgálatok egyes részeivel kapcsolatos ismereteket, szabályokat és tennivalókat, korszerű irodalomjegyzékkel a fejezetek végén.

Az országban elsőként a Debreceni Egyetemen alakult Klinikai Farmakológiai Tanszék vezetőjeként, belgyógyász és klinikai farmakológus szakorvosként, egyetemi tanárként, a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság elnökeként és több évtizede gyakorló vizsgáló orvosként melegen ajánlom e könyvet a klinikai vizsgálatokban részt vevő valamennyi orvosnak, farmakológusnak, jogásznak, vizsgálatszervezőnek, laborosnak, statisztikusnak, szakorvosi vizsgára készülőknak, orvostanhallgatóknak, nővéreknek, asszisztenseknek, valamint az etikai bizottságok és a hatóságok munkatársainak.

Debrecen, 2008. december

Dr. Kovács Péter
tanszékvezető egyetemi tanár,
a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság elnöke

A Magyarországi Klinikai Vizsgálatszervezők Társaságának szakmai ajánlása

Tisztelt Kolléga, Kedves Olvasó!

Az utóbbi évtizedekben a gyógyszerkutatás és -fejlesztés egyik legidőigényesebb és legköltségesebb területén, a klinikai vizsgálatok terén is hatalmas fejlődést tapasztalhattuk. Az engedélyezett vizsgálatok száma folyamatosan növekedett, s ez hazánkban is töretlen volt egészen a 2000-es évek elejéig. Ez a felütés viszont egyre több szakmai, etikai és szervezési problémával járt együtt. A kihívásokra adott válaszok (publikációk, ajánlások, jogszabályok) eredményeként nőtt a klinikai vizsgálatokban részt vevők biztonsága, valamint a vizsgálatokból nyert adatok megbízhatósága és felhasználhatósága. Ennek azonban ára volt. A klinikai vizsgálatok tervezése, adminisztrációja és lebonyolítása egyre komplexebb és sokrétűbb lett. Megnőtt az igény a jól képzett, szakosodott tudású szakemberek és a jól felszerelt vizsgálati centrumok iránt.

Hazánkban is egyre többen kerülnek kapcsolatba klinikai vizsgálatokkal, ugyanakkor azoknak a kollégáknak, akik már évek óta foglalkoznak ilyen vizsgálatokkal, kevesebb lehetőségük van a téma szerterágazó szakirodalmának nyomon követésére és áttekintésére. Ebből adódóan szükség van egy olyan, kifejezetten a klinikai vizsgálatokkal foglalkozó magyar nyelvű kézikönyvre, amely világos szerkezetű és lényegre törő, hogy minden érdeklődő gyorsan és könnyen megtalálhassa benne az őt érdeklő információt. Azt hiszem, az olvasó is egyetért majd azzal, hogy ez a könyv valóban megfelel e követelményeknek. Így a szakmával éppen csak ismerkedő kolléga is könnyen rálel majd egy-egy kérdés jól érthető, tömör tárgyalására az alapoktól a legújabb elméletekig. A klinikai vizsgálatokat már régóta művelő szakember is – függetlenül attól, hogy a vizsgálói helyszínen, gyógyszergyárban, CRO-nál vagy akadémiai, hatósági környezetben dolgozik – referenciaként használhatja e könyvet. Gyorsan betekinthez például egy-egy részterület (pl. sebészeti vizsgálatok) problémáiba, egy újabb szakmai kérdés (pl. adaptív vizsgálati terv) vagy jelenleg is zajló szakmai és etikai vita (pl. placebo alkalmazása) fejleményeibe is. Megtalálhatók a könyv szerkesztésének lezárásakor érvényes legfontosabb szakmai és etikai ajánlások, valamint a hatályos jogszabályok értelmezései is.

A klinikai vizsgálatokkal foglalkozó honi szakemberek többségét tömörítő szakmai civil szervezet elnökeként nagy reményekkel ajánlom a *Klinikai vizsgálatok kézikönyvét* minden jelenlegi és jövőbeli kollégának.

Bízom benne, hogy a könyv a maga eszközeivel hozzájárul majd társaságunk kitűzött céljainak megvalósításához is: a klinikai vizsgálatok szakmai színvonalának emeléséhez, és segít abban, hogy hazánk meg tudja őrizni versenyképességét a klinikai vizsgálatokért folyó nemzetközi vetélkedésben.

Budapest, 2008. december

Dr. Szepesi Gábor

a Magyarországi Klinikai Vizsgálatszervezők Társaságának elnöke

15

Vissza a Tartalomjegyzékhez

[Vissza a Tartalomjegyzékhez](#)

Előszó

A klinikai vizsgálatokkal foglalkozó szakemberek igazi értéket vesznek kezükbe e kötettel. A széles körű elméleti ismeretekkel és gyakorlati tapasztalatokkal rendelkező szerkesztő- és szerzőcsoport kiváló munkát végzett a mű összeállításakor.

A *Klinikai vizsgálatok kézikönyvének* első részében a humángyógyszer-fejlesztés gyakorlati szempontból fontos valamennyi témája kellő részletességgel kerül ismertetésre: a pre-klinikai fázis, a klinikai fázisok, a beavatkozással nem járó vizsgálatok, a generikusgyógyszer-fejlesztés, a gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés és a placebo alkalmazása. Az *Orvostudományi kutatás sebészeti szakterületeken* című fejezet beillesztése a humángyógyszer-fejlesztéssel foglalkozó sorba jelzés értékű. Rámutat arra, hogy hasznos volna a klinikai orvostudományi kutatások módszertanával a humángyógyszer-kutatáshoz hasonló intenzitással foglalkozni.

A könyv klinikai vizsgálatok körülményeivel foglalkozó második része hasznos ismereteket tartalmaz a gyakorlati kivitelezők számára. Kiemelten fontos a klinikai vizsgálatokra vonatkozó jogszabályok összefoglaló felsorolása és elemzése. Noha a jog elemzése számos egyedi magyarázatot eredményezhet, mégis fontosnak érzem, hogy a szerzők nemcsak szárazon ismertetik a jogszabályokat, hanem segítenek az értelmezésükben is, esetenként egyéni véleményük kifejtésével. A választott megközelítés rávezeti az olvasókat arra, hogy a jogszabályok társadalmi értékét és rendeltetését is átgondolják. E folyamat során alakulhat csak ki a jogszabályokat tudatosan és etikusán alkalmazó klinikai vizsgáló. Ügyes szerkesztői megoldás, hogy a jogszabályok leírását követően kerülnek tárgyalásra a GCP elvei, a minőség-ellenőrzés módszertana és a gyógyszerbiztonsággal kapcsolatos kérdések. A vizsgálatok statisztikai elemzésével foglalkozó zárófejezet szakmailag kiváló és meglepően részletes: szükséges e kérdéssel behatóan foglalkozni, mivel számos klinikai vizsgáló statisztikai felkészültsége, sajnos, oly szerény, hogy az alapvető ismeretek hiányában nehezen tudnak matematikusokkal kielégítő színvonalon együttműködni.

A harmadik részben a klinikai gyógyszerfejlesztésben és a vizsgálatok engedélyezésében szerepet játszó szervezetek tevékenységét összegzik a szerzők. A részletes tárgyalás nagy segítséget nyújt a vizsgálatok igen szövevényes kapcsolati és együttműködési rendszerében való tájékozódáshoz.

A kötetet a klinikai farmakológiai alapismeretek és a határterületek rövid összefoglalása zárja. A könyvrész címe már utal arra, hogy itt csak a legalapvetőbb vonatkozások leírására kerülhet sor a könyv terjedelmi korlátai miatt. Noha a klinikai farmakológia alapvetéseit tárgyaló fejezet pontos és szakmailag kifogástalan, klinikai vizsgálatokat végezni alapos klinikai farmakológiai tudás nélkül szakmailag helytelen: a nagyon tömör áttekintés csak

ízeltől szolgálhat, ezért tanácsos az átfogó farmakológiai és klinikai farmakológiai művek elmélyültebb tanulmányozása.

A szerkezeti arányok terjedelmi korlátokból fakadó elkerülhetetlen kompromisszumaival a szerkesztők és a szerzők egy kiváló, széles tudományos ismeretanyagot tárgyaló, az utóbbi években lezajlott jelentős konceptuális változásokat is híven tükröző szakkönyvet alkottak, amely a klinikai vizsgálatokkal foglalkozó klinikai és gyógyszeripari kutatók, valamint a vizsgálatok engedélyezésében, tervezésében, szervezésében, végrehajtásában és minőségbiztosításában érintett, változatos végzettségű és képzettségű szakemberek számára nagy támogatást nyújt munkájuk során.

Budapest, 2008. december

Dr. Kerpel-Fronius Sándor

egyetemi tanár,

Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Bevezetés

Lakner Géza – Renczes Gábor – Antal János

A hazai klinikai farmakológia az ipari–kereskedelmi–szolgáltatási szektor szereplőjéhez hasonlóan folyamatos versenyben áll a megbízók klinikai vizsgálataiért. Ebben a versenyben a legfontosabb tényező: a minőség. Kézikönyvünk, amely a klinikai vizsgálatokat tárgyalásának középpontjába helyezi, e minőség eléréséhez kívánja hozzásegíteni azokat, akik most kezdik el ennek az izgalmas témakörnek a tanulmányozását, vagy akik már több vizsgálatban részt vettek, és szeretnének rendszerezett tudás birtokába kerülni.

A *Klinikai vizsgálatok kézikönyve* megalkotásánál szembesültünk a magyar orvosi szaknyelv szinte megoldhatatlan kihívásával: megfelelni a Magyar Tudományos Akadémia hivatalos helyesírási szabályzatának, amely nemegyszer eltér a legújabb jövevényszavaink–szakkifejezéseink eredetéhez igazodó, döntően angolszász egybeírás–különírási, nagybetűzési, esetleg szokásjogi elvek szerint működő, „élő” szakmai nyelvhasználattól.

A szerkesztők abban az őszinte hitben ajánlják a kézikönyvet az érdeklődőknek, hogy segítőkész szándékú kritikai visszajelzéseik nyomán néhány év elteltével egy újabb kiadás, egy hasonló kiadvány még maradéktalanabban teljesítheti majd a tisztelt olvasók elvárásait, s időközben a szakmai nyelv is egészségesebbé válik.

*

A gyógyszerek felfedezése a kitűzött kutatási céltól eltérő, véletlen sikerrel járó próbálkozásoktól (serendipity) az ésszerű molekulatervezésig (rational drug design) nagyívű fejlődési utat járt be. A XIX. században a gyógyszerek mennyiségi előállítására választotta el a már középkortól

működő, manufakturális jellegű gyógyszerárakat a kor mércéjével tömeges termelésű gyógyszerüzemekről. Ezekből a nemegyszer családi tulajdonban levő kis üzemekből bontakozott ki a **modern gyógyszeripar**. Az 1970-es évektől látványos az iparág expanziója, míg az 1980-as évektől szembetűnő struktúraváltási elem a nagy összeolvadások időszaka: a fúziók és a felvásárlások legfőbb életrehívója – a növekvő költségek miatt – a gazdaságos működés megteremtése terjeszkedés, központosítás és tökekoncentráció révén, mivel manapság egy 10 milliárd USD/év forgalmú gyár is legfeljebb néhány terápiás területet tud kézben tartani.

Az eladások alapján a terápiás területek jelenlegi rangsora: keringés, központi idegrendszer, anyagcsere, légzőrendszer és fertőzések. Ez az első öt helyezett kör csoport szolgáltatja az iparág összes bevételének több mint kétharmadát. Az utóbbi évek legígéretesebb növekedését a citosztatikumok mutatták, ezenkívül mind a generikus, mind a biotechnológiai szektor fejlődése meghaladja a gyógyszeripar átlagos fejlődési ütemét. A modern biotechnológia az 1980-as évektől bontakozott ki. A „biotech” cégek régebben végigvezették a fejlesztéseket, újabban általában fázis II.-ig vezetik maguk a fejlesztést, majd a továbbiakra nagyobb gyógyszeripari céggel társulnak (outlicensing).

A vényköteles gyógyszerek forgalma 2006-ban elérte a 643 milliárd amerikai dollárt a világon: ennek 45%-át az Egyesült Államok adta, 30%-át Európa, míg a legnagyobb forgalomnövekedést a fejlődő piacok (Kína, Oroszország,

Dél-Korea és Mexikó) könyvelhették el. A szektor vezető szerepet tölt be a kutatás-fejlesztésben: bevételeinek 15%-át költi kutatás-fejlesztésre, s ez az ágazatok között kimagasló arány.

Az **innováció** igen erőforrás- és költségigényes: tízezer vegyületből mindössze egy kerül piacra tizenkét év (négy év preklinikai és nyolc év humán) fejlesztési időszak elteltével és több száz millió USD költséggel. Az új molekulákra (new chemical entity = NCE) vonatkozó, DiMasi által 2003-ban számított 800 millió, jelenlegi árfolyamviszonyokkal akár 1 milliárd USD költség fele kézzelfogható kiadás – a sikeres molekula piaca vitelének, valamint az időközben elbukott több ezer molekula kutatásának és fejlesztésének költsége –, másik, kisebb része ún. alternatív költség, amely a projektbe fektetett tőke hozammentes, többéves lekötöttségét fémjelzi, s a más befektetési lehetőségekből potenciálisan származó, elesett haszonnal egyenértékű. A nagy marketing- és adminisztratív költségek mellett a kiadások fele a humán vizsgálatokkal kapcsolatos. A gyógyszeriparra jellemző 20+ évre szóló befektetések a más iparágakhoz viszonyítva hosszú, nemegyszer sikertelen fejlesztési vonalakból adódóan igen nagy alternatív költséggel járnak: tíz forgalmazott készítményből egy „**sikertermék**”, két termék szolgáltat profitot, hét pedig nagyjából a fejlesztési költségeit termeli ki. A fenti példában a piacra kerülő egy sikerterméket „blockbuster drug”-nak nevezik, ha árbevétele több mint 1 milliárd USD a bevezetés első évében, míg a „megabrand” évente legalább 1 milliárd USD-t, illetve a csúcsladási évben még ennél is többet hoz. Ezek az átütő piaci sikerű készítmények finanszíroznak minden egyéb sikertelen fejlesztési programot, s gyakran a fejlesztő cég bevételeinek akár 25–30%-át adják egymagukban. 1997-ben tizenhét, 2001-ben csaknem ötven, míg 2005-ben kilencvennégy készítmény ért el „blockbuster” státust. A földrajzi egyensúly eltolódását jelzi, hogy míg 1991-ben az átütő piaci sikerű készítmények 60%-a európai eredetű volt, addig 2001-ben már csaknem 70%-a egyesült államokbeli cégekhez köthető.

A gyógyszeripar sokáig kizárólag vertikális **szerveződésű** volt, azaz a cégen belül zajlott a kutatás-fejlesztés, gyártás, forgalmazás és marketing. Manapság sok esetben ezekre a feladatokra különálló, külső cégek szakosodnak. Ezt az új működési modellt a kisebb, innovatív biotechnológiai cégek honosították meg, több gyógyszeripari mamutcég pedig hamarosan követte. A hatóanyagok fejlesztésétől különvált a gyógyszer szállító rendszerek (drug delivery system) fejlesztése. Megszülettek a vegyületek fejlesztésének menedzselésére szakosodott céges formációk: Product Development Organisation (PDO), Contract Research Organisation (CRO), Site Management Organisation (SMO) stb. A hagyományos és a forráskihelyezésen alapuló (outsourcing) szerveződés, feladattól függően, akár egy cégen belül is keveredik.

A **klinikai vizsgálatok** legelső módszertani útmutatását Avicenna 1025-ben megjelent *Canon medicinae* című írásművében adta közre, megfogalmazva a gyógyszerek felfedezésének és hatásuk igazolásának alapvető szabályait. E csaknem ezeréves dokumentum alapfogalmai a modern gyógyszerfejlesztésre és a klinikai vizsgálatokra is mindmáig helytállóak:

- a gyógyszer mentes legyen idegen szennyeződéstől;
- ne összetett, hanem egyszerű betegségnél alkalmazzuk;
- a gyógyszert két ellenkező betegségtípuson kell kipróbálni, mert a gyógyszer az egyiket alapvető tulajdonságai alapján, a másikat véletlenszerűen gyógyítja meg;
- a kiválasztott gyógyszer feleljen meg a betegség súlyosságának;
- a hatás ideje megfigyelendő, hogy elkülöníthessük a szándékoltat és a véletlent;
- a gyógyszer hatását folyamatosan vagy több kóresetnél észlelnünk kell, ellenkező esetben a kifejtett hatás a véletlennek tulajdonítható;
- a vizsgálódás emberi szervezetben történjék, mert a gyógyszer kipróbálása oroszlánban vagy lóban nem bizonyít semmit emberre gyakorolt hatásáról.

Az első prospektív, többkarú, terápiás célú vizsgálatot James Lind végezte 1747-ben egy tengerjáró hajón. Tizenkét matrózt vizsgálva igazolta, hogy a skorbut megelőzhető narancs és citrom rendszeres adásával. Az első placebo-kontrollos, kettős vak-, randomizált vizsgálatot 1944-ben végezték. A *Penicillium patulum* gomba termékének, a patulinnak a hatását vizsgálták meghűléses betegségben. A klinikai farmakológiai köztudatba valószínűleg azért nem került be ez az esemény, mert a kutatás eredménye negatív volt. 1948-ban került sor a szakmában jobban ismert, első szimpla vak-, aktív kontrollos, randomizált vizsgálatra ugyancsak az Egyesült Királyságban, s ismét a Medical Research Council égisze alatt: ekkor a streptomycin terápiás hatását igazolták pulmonalis tuberculosiban. Az elmúlt több mint hatvan évben számos szakterület, sőt, mondhatni, egész iparág fejlődött ki a klinikai vizsgálatok tervezésére, kivitelezésére, értékelésére és az eredmények hatósági benyújtására.

Az orvostudományi kutatások több szempontból oszthatóak:

- A kutatók szerepvállalása alapján elkülönítjük a megfigyeléses (observational) és a beavatkozással járó (interventional) vizsgálatokat.
- A vizsgálat célkitűzése alapján az alábbi típusokat különböztetjük meg:
 - Prevenációs vizsgálat: a betegség kialakulását (primer prevenció) vagy a visszaesést (szekunder prevenció) megelőző új eljárások kipróbálása.

- Szűrővizsgálatok: a kórállapotok felfedezésének leghatékonyabb módszereit kutatja.
- Diagnosztikus vizsgálat: kórállapotok kimutatására, diagnózisára szolgáló eljárások fejlesztése.
- Terápiás vizsgálat: kórállapotok kezelésére szolgáló gyógyszeres vagy nem gyógyszeres eljárások (pl. sebészeti beavatkozások, gyógyászati segédeszközök, sugárterápia) értékelése.
- Életminőség-vizsgálatok: krónikus betegségben szenvedők jóllétének és életminőségének javítása.
- Farmakoökonómiai vizsgálatok: a gyógyszerfelhasználás egészség-gazdaságtani elemzése.

A közeljövő klinikai farmakológiájának **kihívását** az időszerű lélekszámának gyarapodása, az életmód-gyógyszerek problematikája, valamint a kiskorúak kezelése jelenti. A genomikai vívmányok elterjedésével, míg a nem is olyan távoli jövőben a nanotechnológia és a nanorobotok ígéretes fejlődése nyomán paradigmaváltás várható. Az új gyógyszerek és kezelési eljárások konkrét alkalmazási területüktől vagy előállítási technológiájuktól függetlenül, várhatóan a jelenlegi klinikai vizsgálati környezetben, annak mostanra kialakult – bár folyamatosan fejlődő-bonyolódó – szabályrendszere alapján végzett klinikai vizsgálatok révén kerülhetnek a gyógyítás fegyvertárába.

Szakirodalom

- DiMasi, J.A., Hansen, R.W., Grabowski, H.G.: The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*; 2003, 22:151–185.
- Fischer, D., Breitenbach, J. (Ed.): *Die Pharmaindustrie. Einblick – Durchblick – Perspektiven*. ISBN 3827417325. Elsevier, 2007.
- Research and development in the pharmaceutical industry. The Congress of the United States – Congressional Budget Office, 2006.
- Statistics 2007 – *Die Arzneimittelindustrie in Deutschland*. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2007.
- The pharmaceutical industry in figures. The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), 2007.

Jogszabályok jegyzéke

A kötetben előforduló jogforrási hivatkozásokat az alábbiak szerint rövidítjük (a táblázatban a jogi dokumentumok nem kötőerő vagy keletkezési év szerint rendezetten, hanem az egyszerű visszakereshetőség érdekében betűrendben állnak):

Rövidítés	Megnevezés
11/1987. EüM rendelet	11/1987. (VIII. 19.) EüM rendelet az orvosbiológiai kutatásokról
12/2001. EüM rendelet	12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek törzskönyvezéséről és forgalomba hozataluk engedélyezéséről
2001/20/EK irányelv	Az Európai Parlament és Európa Tanács 2001/20/EK irányelve (2001. április 4.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről
2001/83/EK irányelv	Az Európai Parlament és Európa Tanács 2001/83/EK irányelve (2001. november 6.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről
2003/94/EK irányelv	Az Európai Bizottság 2003/94/EK irányelve (2003. október 8.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek és az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások megállapításáról
2005/28/EK irányelv	Az Európai Bizottság 2005/28/EK irányelve (2005. április 8.) a helyes klinikai gyakorlat elveinek és részletes iránymutatásainak megállapításáról az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerkészítmények, valamint az ilyen termékek gyártási vagy behozatali engedélyezésének tekintetében
2006. évi XCVIII. törvény	A biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény
23/2002. EüM rendelet	23/2002. (V. 9.) EüM rendelet az emberen végzett orvostudományi kutatásokról
2309/93/EGK rendelet	Az Európa Tanács 2309/93/EGK rendelete (1993. július 22.) az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség létrehozásáról
24/2002. EüM rendelet	24/2002. (V. 9.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról

Rövidítés	Megnevezés
264/2007. Kr.	264/2007. (X. 10.) Kormányrendelet az egyes termékek kiegészítő oltalmára vonatkozó európai közösségi rendeletek végrehajtásához szükséges szabályokról szóló 26/2004. (II.26.) Korm. rendelet módosításáról
30/1998. NM rendelet	30/1998. (VI. 24.) NM rendelet az emberi reprodukcióra irányuló különleges eljárások végzésére vonatkozó, valamint az ivarsejtekkel és az embriókkal való rendelkezésre és azok fagyasztva tárolására vonatkozó részletes szabályokról
30/2005. EüM rendelet	30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról
34/2003. EszCsM rendelet	34/2003. (VI. 7.) EszCsM rendelet az Egészségügyi Tudományos Tanácsról
35/2005. EüM rendelet	35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról
44/2005. EüM rendelet	44/2005. (X. 19.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről
52/2005. EüM rendelet	52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról
726/2004/EK rendelet	Az Európai Parlament és a Tanács 726/2004/EK rendelete (2004. március 31.) az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról
93/41/EGK irányelv	Az Európa Tanács 93/41/EGK irányelve (1993. június 14.) a csúcstechnológiával és különösen a biotechnológiai úton készült gyógyszerek forgalmazására vonatkozó nemzeti intézkedések közelítéséről szóló 87/22/EGK irányelv hatályon kívül helyezéséről
93/42/EGK irányelv	Az Európai Tanács 93/42/EGK irányelve (1993. június 14.) az orvostechikai eszközökről
Alkotmány	A Magyar Köztársaság Alkotmányáról szóló 1949. évi XX. törvény
Avtv.	A személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról szóló 1992. évi LXIII. törvény
Btk.	A Büntető Törvénykönyvről szóló 1978. évi IV. törvény
Eüak.	Az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény
Eütv.	Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény
Gyermekgyógyászati rendelet	Az Európai Parlament és Európa Tanács 1901/2006/EK rendelete (2006. december 12.) a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról
GyT.	Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény
Gytv.	Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekről szóló 1998. évi XXV. törvény
Humángenetikai törvény	A humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló 2008. évi XXI. törvény

Rövidítés	Megnevezés
Ket.	A közigazgatási hatósági eljárás és szolgáltatás általános szabályairól szóló 2004. évi CXL. törvény
Oviedói Egyezmény	Az Európa Tanácsnak az emberi lény emberi jogainak és méltóságának a biológia és az orvostudomány alkalmazására tekintettel történő védelméről szóló, Oviedóban, 1997. április 4-én kelt egyezménye, az emberi jogokról és a biomedicináról szóló egyezmény, valamint az egyezménynek az emberi lény klónozásának tilalmáról szóló, Párizsban, 1998. január 12-én kelt kiegészítő jegyzőkönyve kihirdetéséről szóló 2002. évi VI. törvény
Oviedói Egyezmény Kiegészítő Jegyzőkönyve	Az Európa Tanácsnak az emberi lény emberi jogainak és méltóságának a biológia és az orvostudomány alkalmazására tekintettel történő védelméről szóló, Oviedóban, 1997. április 4-én kelt egyezményéhez kapcsolódó, az orvosi biológiai kutatásokról szóló, Genfben, 2005. szeptember 28-án aláírt Kiegészítő Jegyzőkönyv kihirdetéséről szóló 2006. évi LXXXI. törvény
Pp.	A polgári perrendtartásról szóló 1952. évi III. törvény
Ptk.	A Polgári Törvénykönyvről szóló 1959. évi IV. törvény
Rendtartás	30/2007. (VI. 22.) EüM rendelet az egészségügyi dolgozók rendtartásáról

Humán- gyógyszer- fejlesztés

[Vissza a Tartalomjegyzékhez](#)