



**37. Országos Tudományos Diákköri Konferencia
Állam- és Jogtudományi Szekció**

Budapest, 2025. március 24–26.

Rendező intézmény:
Károli Gáspár Református Egyetem
Állam- és Jogtudományi Kar



Állam- és Jog-
tudományi Szekció

**A CRO-k elhelyezkedése a modern klinikai
vizsgálatok üzleti jogi struktúrájában**

Kézirat lezárásának dátuma:

2024/12/06

Tartalom

Bevezetés.....	4
I. A modern klinikai vizsgálatok történelmi eredője. Kutatási- és gyógyszertragédiák a napjainkban alkalmazott szabályozási rendszerhez és a CRO-khoz vezető úton	4
I.1. A klinikai vizsgálatok etikai alapjainak kifejlődése	5
I.2. A klinikai vizsgálatok lefolytatásának módszertani szabályozását megalapozó katasztrófa: A Contergan-botrány	7
II. A klinikai vizsgálat fogalma.....	8
II.1. A klinikai vizsgálat fogalma a 2001/20/EK irányelv szerint.....	9
II.2. A klinikai vizsgálat fogalmának változásai az 536/2014/EU rendelet hatálybalépése után	9
III. A klinikai vizsgálatok kiszervezett támogatóiról –A CRO-k szerepéről általánosságban. 11	
III.1. Az FDA által felülvizsgált hatályos szabályozási rendszer – kitékintés az amerikai szabályozásra.....	11
III.2. A CRO bevonásával lefolytatott klinikai vizsgálatok menete és szabályrendszere az Európai Unióban	12
IV. A gyógyszergyártó cégek és a CRO-k közötti kapcsolat gazdasági modellezése – a kutatás és fejlesztés kiszervezése	14
IV.1. A kiszervezési folyamatokról általánosságban	15
IV.2. A kiszervezési folyamatok elemei a gyógyszeripar világában – Kitékintés a CRO-k bevonásának sajátosságaira az Egyesült Államokban.....	16
V. A CRO-k uniós szabályozáson alapuló hazai klinikai vizsgálatokra vonatkozó eljárási gyakorlatban betöltött helye	17
V.1. A klinikai vizsgálatok fázisai az Európai Unióban	17
V.2. A CRO-k részére kiszervezett tipikus munkafolyamatok a klinikai vizsgálatok során 19	
V.2.1. Megvalósíthatósági értékelés	19
V.2.2. Az engedélyezéshez szükséges dokumentáció elkészítése.....	19
V.2.3. A klinikai vizsgálat lefolytatásának támogatása, felügyelése	20
VI. A klinikai vizsgálatokra történő toborzás	21
VI.1. A toborzási lehetőségek korlátozottsága a hazai gyakorlatban.....	21
VI.1.1. Az ellentételezésre vonatkozó korlátok, a befolyásmentesség szavatolása	21
VI.1.2. A toborzás módszerében történő korlátozások	22
VI.1.3. Egy amerikai CRO példája	24
VI.2. Konklúzió a toborzással kapcsolatban – a szigorúbb szabályozás előnyei és hátrányai	24
VII. A hazai szerződési gyakorlat	25
VII.1. A klinikai vizsgálat szerződésrendszerének résztvevői	26

VII.1.1. Szponzor vagy megbízó? A klinikai vizsgálatokért felelős személy.....	26
VII.1.2. Az intézmény és a vizsgálatvezető	27
VII.2. A szponzor és a CRO között megkötött szerződés	28
VII.3. A szponzor/CRO és az intézmény között kötött klinikai vizsgálatra vonatkozó szerződés formája	28
VII.4. A szponzor/CRO és a klinikai vizsgálatot lefolytató intézmény közötti szerződési modellek.....	30
VII.4.1. Az egyszerűsített és a többszörösített modell.....	30
VII.4.2. A szerződési modell kiválasztásának üzleti jogi vonatkozásai	31
VIII. Záró gondolatok és a de lege ferenda javaslatok.....	32
Felhasznált források	34
Irodalomjegyzék.....	34
Hivatkozott jogszabályok, hatósági kiadványok.....	38
Mellékletek.....	40

Bevezetés

A klinikai vizsgálatok világa igazán szövevényes jogi háttérrel rendelkező, az üzleti kapcsolatok pozitív és negatív tulajdonságaival felruházott, mégis az emberi életet és méltóságot tisztelni és óvni vágyó tudományág része. Ahhoz azonban, hogy ez a tudományág eredményes legyen és a célkitűzéseinek elérésével javítsa az életkörülményeket, ezáltal meghosszabbítsa az emberi életet, hatékonyan kell elhelyezkednie a globális szabadpiaci rendszerben. A tudományos élet és a klinikai vizsgálatokat megindító nagyvállalatok gyakran markánsan profitorientált szemlélete kettős nyomást helyez erre az egyébként is bonyolult állapotra. Egyrészt a jogszabályi környezet szoros kontrollja a betegjogoknak és az adatvédelmi rendelkezéseknek való megfeleléssel a pontosság és az átláthatóság követelményét támasztja, míg másrészt az üzleti élet a rövid határidőket és a költséghatékony megoldásokat várja el ettől az ágazattól.

E kettőség feloldására tökéletes megoldást jelentett a szférában a kiszervezés lehetősége és a dolgozat fókuszát képező gazdasági társaságok láthatóan sikeresen válaszoltak erre a kihívásra. Az üzleti jogi témához igazodó szemléletmódot felvéve a kutatásom során számos jogterületet érintő – nemzetközi szabályozást is magában foglaló – komplex elemzést kívánok nyújtani arra vonatkozóan, hogy az említett gazdasági társaságok előtt felvillantott kihívások megoldására milyen eszköztár áll rendelkezésre, a lehetőségeiket pedig, hogyan tudják a piaci szektor és a tudományos élet kettős elvárásaival összhangban érvényre juttatni. Mindezt oly módon, hogy a globális világnézetre jellemző többszörös – nemzetközi jogi, Európai Unió és hazai – szabályozási rendben is működőképes modellekkel tudjanak szolgálni.

Jelen dolgozat elkészítéséhez a nyomtatott- és interneten elérhető forrásokon túl egy klinikai vizsgálatokkal foglalkozó orvossal, illetve egy ügyvéddel készült interjú került felhasználásra, amelyhez az interjúalanyok a beleegyezésüket adták. A kutatás mesterséges intelligencia bevonása nélkül folyt le.

I. A modern klinikai vizsgálatok történelmi eredője. Kutatási- és gyógyszertragédiák a napjainkban alkalmazott szabályozási rendszerhez és a CRO-khoz vezető úton

Az emberi jogok – illetve ezeken belül is az élethez és az egészséghez való jogok – a 20. század második felére igencsak központi helyre kerültek mind az állami, mind pedig az állampolgári,

illetve nem utolsó sorban az európai gondolkodásban. Ezen jogok primátusát több különböző egyezményben is kimondták a II. világháborút követően, az egyezményekhez csatlakozó államok pedig – a legtöbb esetben – következetesen segítették a mindennapi életben történő előmozdításukat.¹ Sajnos a klinikai vizsgálatok kapcsán is a ma ismert elvek és jogok gyakorlatba történő átültetéséhez rögzös út vezetett, amely során emberéletek tízezrei veszttek el, illetve romlottak meg véglegesen.

Éppen az említett tendenciák előretörése miatt alakult ki a forgalmazható gyógyszerek magasabb fokú vizsgálatának az igénye is. Az orvosságokra vonatkozó hatásvizsgálat egészen a 18. századig legfeljebb megfigyelésből állt, az első „klinikai vizsgálatnak” nevezhető szervezett tevékenység *James Lind* angol haditengerészeti sebész nevéhez köthető, aki az 1740-es években végzett kísérlete nyomán a matrózok étrendjébe citrusfélét épített be, ezzel pedig utat talált a skorbut ellenszerének felfedezéséhez.²

I.1. A klinikai vizsgálatok etikai alapjainak kifejlődése

A mai értelemben vett klinikai vizsgálatok orvosetikai szempontból történő helyes lefolytatásának szabályairól szóló irányelv a *Good Clinical Practice* (a továbbiakban: GCP) szavatolja, hogy a betegek emberi jogai a vizsgálatok lefolytatása során ne sérüljenek, alapelveként kimondja, hogy a résztvevők lehetőség szerint ne szenvedjenek nagyobb kárt, mint amekkora haszon várható a vizsgálat lefolytatásától.³ Az irányelv megalkotása, illetve következetes alkalmazása előtt azonban több katasztrófa is bekövetkezett, ezek közül sokról valószínűleg nem is rendelkezünk tudomással. Jelen dolgozat a klinikai vizsgálatok etikai szabályozásának fordulópontjai közül kettőt hivatott vizsgálni.

A második világháború jól ismert borzalmai mellett ritkán lehet olvasni a kevésbé ismert, de annál szörnyűbb emberkísérletekről, amelyeket a nemzetszocialista orvosok vittek végbe.⁴ A

¹ Elsőként az ENSZ 1948-ban kiadott Emberi Jogok Egyetemes Nyilatkozata a 3. és a 25. cikkben mondta ki az élethez és az egészséghez való jogot, majd ezt bővebben megismételte több más szerződés is, így például: az Emberi Jogok Európai Egyezménye a 2. cikkében vagy az Európai Unió Alapjogi Chartája a 2., illetve 35. cikkében.

² Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "James Lind." *Encyclopedia Britannica*.

³ A GCP 2.2. pontja kimondja: „Az előrelátható kockázatokat és kényelmetlenségeket minden klinikai vizsgálat megkezdése előtt a vizsgált személy és a társadalom szempontjából várható előnyökkel összevetve mérlegelni kell. A vizsgálatot csak akkor szabad megkezdeni és folytatni, ha a várható előnyök indokolják a kockázatokat.” Az irányelvet az EU tagállamai, Japán, illetve az Egyesült Államok közösen dolgozta ki.

⁴ Az emberkísérleteket több visszaemlékezés is megörökíti, ezek közül kiemelkedő Dr. Nyiszli Miklós naplója. NYISZLI MIKLÓS: Dr. Mengele boncolóorvosa voltam az auschwitz-i krematóriumban. Magvető Kiadó. Budapest. 2014.

világháború háborús bűnöseinek felelősségét megállapító Nürnbergi Törvényszék 1947-ben hozott ítéletet az emberkísérletekben résztvevő orvosok ügyeiről, ezután pedig a modern klinikai vizsgálatok etikai alapját képező Nürnbergi Kódex is megalkotásra került. A Kódex – bár jogi kötőerővel nem bírt – több fontos alapelvet is lefektetett, így például a beteg (vagy törvényes képviselője) tájékoztatáson alapuló beleegyezéséhez kötötte a klinikai vizsgálatban történő részvételt, ezzel fontos fordulópontot jelentett az orvostudományi kutatások történetében.⁵

A másik elhíresült botrány jól mutatja, hogy a Nürnbergi Kódex vívmányai bár igen szükségesek, mégis sokáig kikényszeríthetetlenek voltak. Az amerikai *U.S. Public Health Service* (a továbbiakban: USPHS) 1932-ben kezdett meg egy klinikai kutatást, amelyben 400 afroamerikai férfi vett részt – tulajdonképpen a tudtuk nélkül. A később Tuskegee-kísérletként elhíresült kutatás célja az volt, hogy a szifilisz betegség természetes lefolyását vizsgálják, mely során a kutatóorvosok azzal győzték meg a kutatásban való részvételre az érintetteket, hogy ingyenes orvosi ellátást fognak kapni. Ennek viszont éppen az ellenkezője történt, semmiféle gyógyszert nem kaptak. Bár a kutatás 1932-ben kezdődött csak 1972-ben minősítették azt „etikailag indokolatlannak”, amikor is az USPHS-nek a kutatás 74 túlélőjének vizsgálatát fel kellett függesztenie.⁶

E két eset – újra hangsúlyozandó: sok másik mellett – kiválóan fémjelezi azokat az etikai dilemmákat, amelyekkel később a nemzeti és az uniós jogalkotóknak meg kellett küzdeniük a kötelezően alkalmazandó szabályok, illetve a GCP megalkotása során. Ezen keserű történelmi tanulságok nyomán váltak a klinikai vizsgálatok lefolytatásában kötelezően védendővé az emberi jogok, érvényesültek a beteg tájékoztatás szigorú feltételei és az érintett beleegyezése is megkerülhetetlenné vált. A klinikai vizsgálatok ezen etikai alapkövetelményeinek jelenleg hatályos záróokmányát éppen idén 60 éve fogadták el. A Helsinki Nyilatkozat a korábban felsorolt orvosetikai kérdések mellett különösképpen kitér a *sérülékeny csoportok és egyének* védelmére is.⁷

⁵ GHOOI, RAVINDRA B.: The Nuremberg Code – A critique. *Perspectives in Clinical Research*. 2 (2). 2011. 72-76.p.

⁶ BRANDT, M. ALLAN: Racism and Research. The Case of the Tuskegee Syphilis Experiment. In: *Tuskegee's Truths: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study 1* (ed.: Reverby, M Susan). 2000. xv-xvi.p.

⁷ Magyar Helsinki Bizottság: Június 5.: Helsinki Nyilatkozat az embereken végzett orvosi kutatások alapelveiről (1964).

I.2. A klinikai vizsgálatok lefolytatásának módszertani szabályozását megalapozó katasztrófa: A Contergan-botrány

Az idő múltával a gyógyszerek hatásvizsgálata egyre hangsúlyosabbá vált, ám hosszú ideig inkább csak a rövidtávú mellékhatások elemzésére koncentráltak, illetve a klinikai vizsgálatok is csak gyenge szabályozottsággal rendelkeztek, egészen az 1960-as évekig. A fordulópontot az úgynevezett *Contergan*-botrány okozta. Az ügy a német *Chemie Grünenthal* gyógyszergyártó cég működéséhez köthető, amely a thalidomid hatóanyag tartalmú, *Contergan* névre hallgató, alapvetően kismamák számára készült nyugtató, illetve altató hatású gyógyszer forgalmazását az 1950-es években kezdte el. A forgalmazást megelőző klinikai vizsgálatok igen pozitív eredményekkel zárultak, mind az állatkísérleti, mind pedig az embereken végzett kísérleti szakaszban. A készítmény szedése nem is a konkrét fogyasztókra jelentett komoly veszélyt, hanem a magzataikra, ugyanis a *Contergannal* kezelt kismamák magas arányban hoztak világra testi fogyatékkal sújtott csecsemőket. A gyógyszer mintegy 6 éven át tartó forgalmazási ideje alatt több mint 10.000 gyermek jutott ilyen sorsa világszerte.⁸

A botrány okán az Egyesült Államokban nyomban, míg az európai államok zömében úgymond „csúsztatva”, de megindult a klinikai vizsgálatok szigorúbb szabályrendszerének megalkotása. A „thalidomid-botrány” hatásaként az Amerikai Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (*Food and Drug Administration*, továbbiakban: FDA) sokkal részletesebb és szigorúbb szabályozás bevezetését szorgalmazta, amelynek következtében 1962-ben az amerikai gyógyszertörvény (*US Federal Food, Drug, and Cosmetics Act of 1938*, továbbiakban: FFDCa) jelentős módosításokkal bővült, amelyek a megalkotóik nyomán *Kefauver-Harris Amendments* néven váltak ismertté.⁹

A módosítások három ponton változtatták meg nagymértékben a klinikai vizsgálatok menetét. Egyrészt előírták, hogy csak olyan gyógyszereket lehet forgalomba hozni, amelyeknek a hatékonysága és biztonságossága a kidolgozott mechanizmusoknak megfelelően tesztelve és bizonyítva lett. Másrészt a különböző ellenőrző- és etikai bizottságok szerepét növelték meg, illetve tették kötelezővé a kutatási folyamatokban. Harmadrészt pedig rendelkeztek a gyógyszerek lehetséges mellékhatásainak részletes ismertetéséről mind a hirdetésük, mind pedig a címkézésük tekintetében.¹⁰

⁸ WHITE, E. ALLEN: Thalidomide and the FDA: Authority overstepped or legitimate safety measures? 2001.

⁹ GREENE, A. JEREMY – PODOLSKY, H. SCOTT: Reform, Regulation, Pharmaceuticals – The Kefauver-Harris Amendments at 50. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 367. No. 16.

¹⁰ MIERA, JAKOB: CRO – Contract Research Organization. How Drug Research is Evolving. 2014. 18.p.

Az Egyesült Államokból kiinduló fontos alapelv a „*Good Manufacturing Practice*” (GMP) lényege, hogy a gyógyszerek mindig jó minőségben és mellékhatásaik tekintetében a lehető legjobban kiaknázottan kerüljenek a fogyasztók elé¹¹, amelyet az Európai Unió tagállamai is átvettek és a klinikai vizsgálatokra vonatkozó 2001/20/EK irányelv is beépítette, illetve többlépcsőssé tette az erre vonatkozó eljárásrendet. Az újításokat az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvénybe (továbbiakban: Eütv.), illetve a kapcsolódó ágazati jogszabályokba is átültette a hazai jogalkotó. 2014-ben az EU-n belül rendeleti szinten kerültek szabályozásra a klinikai vizsgálatok. Az 536/2014/EU rendeletben több fontos változás is bevezetésre került, bár a rendelet egésze csak 2022. január 31-én lépett hatályba, így még egy viszonylag friss rendszerről beszélhetünk.¹²

II. A klinikai vizsgálat fogalma

Ahhoz, hogy jelen dolgozat fő témája a továbbiakban bővebb kifejtésre kerülhessen először is szükséges tisztázni a klinikai vizsgálat fogalmát, hiszen mint az a későbbiekben látható lesz, azt egyszerűen „gyógyszerkísérletként” definiálni korántsem elégséges. Az Európai Unióban napjainkban használatos meghatározás első változata a már említett 2001/20/EK irányelv rendelkezései között került szabályozásra. Jelen dolgozatban – bár az 536/2014/EU rendeletben már más tartalommal szerepel – az irányelvben szereplő fogalom is elemzésre kerül, mivel a gyakorlatban továbbra is ezt tekintik alkalmazhatóbbnak.¹³

A következőkben nem kerül külön említésre a hazai fogalomrendszer ismertetése. Ennek okát az képezi, hogy a hazai jogszabályokban egyszerű utaló normával lett meghatározva a klinikai vizsgálat fogalma, először az irányelv, majd a rendelet 2022-ben történő teljes hatályba lépése után az 536/2014/EU rendeletben foglaltak szerint, így a hazai jogszabályi környezet az unióshoz képest többlettelemekeket nem tartalmaz.¹⁴

¹¹ JUNOD, SUZANNE WHITE: FDA and Clinical Drug Trials: A short history. *Update Magazine: Food and Drug Law, Regulation, and Education*. 2008/2. 56.p.

¹² Clinical trials-Regulation EU No 536/2014.

¹³ 1. melléklet: Interjú „B” interjúalannal – átirat 2. kérdés.

¹⁴ Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 1. § 7. pont.

II.1. A klinikai vizsgálat fogalma a 2001/20/EK irányelv szerint

Az irányelv alkalmazásában „*klinikai vizsgálat*”: bármely, emberen végzett orvostudományi kutatás, amelynek célja egy vagy több vizsgálati készítmény klinikai, farmakológiai és/vagy farmakodinámiás tulajdonságainak a megállapítása illetve igazolása, és/vagy egy vagy több vizsgálati készítmény nemkívánatos mellékhatásainak azonosítása, és/vagy egy vagy több vizsgálati készítmény felszívódásának, megoszlásának, metabolizmusának és kiválasztásának tanulmányozása a készítmény, illetve készítmények biztonságosságának és/vagy hatékonyságának igazolása céljából”.¹⁵

Az orvostudományi kutatás fogalmát nem határozza meg sem hazai, sem pedig uniós jogszabály. Az Eütv. Nagykommentárja a kutatás célhoz kötöttségéből vezeti le a meghatározását, így „*betegségek diagnózisának, terápiájának, megelőzésének és rehabilitációjának javítása, továbbá a betegségek okainak és eredetének jobb megismerése céljából*” végzett kutatásként definiálja.¹⁶ A klinikai vizsgálat további elemei konkrétan az orvostudományi kutatás céljának irányait határozzák meg. A fogalomból megállapítható, hogy alapvetően hármas célt szolgálnak a klinikai vizsgálatok, így egyrészt a vizsgált készítmény kívánt hatásainak feltárását, másrészt a (nemkívánt) mellékhatások felderítését, harmadrészt pedig az emberi testben történő további létének, természetének megismerését és a kedvező adagolási arányok feltérképezését.¹⁷

Az irányelv fogalomrendszeréről elmondható, hogy nem differenciál aszerint, hogy a beavatkozás mértéke mekkora a klinikai vizsgálat lefolytatása során, így a – későbbiekben kifejtésre kerülő – vizsgálat megindításának úgymond nulladik lépcsőjét képző engedélyeztetési eljárás is egy egyszerűbb folyamatnak minősült.¹⁸

II.2. A klinikai vizsgálat fogalmának változásai az 536/2014/EU rendelet hatálybalépése után

Az új rendelet fogalmi rendszerére vonatkozó rendelkezések már 2014-ben hatályba léptek viszont a technikai alkalmazásuk csak a klinikai vizsgálatok közzétételére létrehozott uniós

¹⁵ 2001/20/EK irányelv 2. cikk a) pont.

¹⁶ DÓSA ÁGNES-HANTI PÉTER-KOVÁCSY ZSOMBOR: Nagykommentár az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvényhez 157.§-hoz írtak 2.pont.

¹⁷ Ua. 158.§-hoz írtak 1. pont.

¹⁸ 1. melléklet: 2. kérdés.

portál, a *Clinical Trials Information System* (továbbiakban: CTIS), vonatkozó rendelkezéseinek 2022-ben történő hatálybalépése után kezdődött meg.¹⁹ Emiatt – ahogy már a korábbiakban is kiemelésre került – a szakemberek a CTIS megindulásáig a korábbi, irányelvben szereplő fogalomrendszerrel dolgoztak.

A rendeletben szereplő fogalmi rendszer bonyolultabb és kevésbé átlátható. A korábban egységes orvostudományi kutatást dichotóm rendszerré alakította, illetve átfogó kifejezésként bevezette a klinikai kutatást. A klinikai kutatás fogalma megegyezik a korábbi klinikai vizsgálat fogalmával, egyetlen fontos különbséggel. Míg a korábbi klinikai vizsgálat *„emberen végzett”* vizsgálatokra vonatkozik, addig az újonnan megalkotott klinikai kutatás már az *„emberrel kapcsolatban végzett vizsgálat”* meghatározást adja, ezzel nagymértékben kibővítve a fogalom alá tartozó tevékenységek hatályát.²⁰

A rendelet hatálya alá azonban csak a klinikai kutatás alkategóriája tartozik, amelyet bár már eltérő jelentéstartalommal, de továbbra is klinikai vizsgálatnak neveznek. A rendelet alkalmazásában klinikai vizsgálat az a klinikai kutatás, amely megfelel valamely feltételnek: *„a vizsgálati alanynak az adott terápiás stratégiába történő bevonása előzetes döntésen alapul, amely nem egyezik az érintett tagállam standard klinikai gyakorlatával”* vagy *„a vizsgálati gyógyszerek felírásáról a vizsgálati alanyok a kutatásba történő felvételével egyidejűleg döntenek”* vagy *„a vizsgálati alanyok esetében a standard klinikai gyakorlat mellett további diagnosztikai vagy monitoring eljárásokat is alkalmaznak”*.²¹

A rendszer bonyolultságát az adja, hogy az engedélyeztetési eljárás szempontjából markáns további alkategóriákat is bevezet a rendelet, így a *„kismértékű beavatkozással járó klinikai vizsgálat”* fogalmát, amely meghatározásához bár kínál támpontokat, a gyakorlatban mégis nehézségeket okoz.²² Emellett azonban kiemelendő, hogy mind a rendelet megalkotói, mind pedig a vizsgálóorvosok jelentős része a szabályszerű alkalmazástól a szükségtelenül lefolytatott klinikai vizsgálatok számának csökkenését várják.²³

¹⁹ Clinical trials-Regulation EU No 536/2014.

²⁰ 536/2014/EU rendelet 2. cikk (2) bekezdés 1. pont.

²¹ 536/2014/EU rendelet 2. cikk (2) bekezdés 2. pont.

²² 536/2014/EU rendelet 2. cikk (2) bekezdés 3. pont; 1. melléklet: 2. kérdés.

²³ 536/2014/EU rendelet (3) preambulumbekkezdés; KIM, DARIA – HASFORD, JOERG: Redundant trials can be prevented, if the EU clinical trial regulation is applied duly. 2020.

III. A klinikai vizsgálatok kiszervezett támogatóiról –A CRO-k szerepéről általánosságban

A fentiekben kifejtettekből egyenesen következik, hogy a gyógyszergyártók forgalmazást megelőző kötelezettségei – helyesen – igencsak megszorodtak. Jelen dolgozatban a klinikai vizsgálatok GMP-ben szereplő helyes orvostechnikai lefolytatásának módjára, illetve a GCP szerinti etikai követelményekre részletesen nem szándékozom kitérni, de összefoglalóan annyit fontos kiemelni, hogy jelentős anyagi- és humán erőforrás szükséges a megfelelő kivitelezésükhöz. Ebből is kifolyólag a gyógyszergyártó cégeknek nem feltétlenül éri meg, ha ezeket az eljárásokat maguk folytatják le, ezen kötelezettségeiket gyakran – szerződéses úton – más vállalkozásokra telepítik át a gyakorlatban.

Az ilyen célra alapított Szerződéses Kutatási Szervezetek („*Contract Research Organization*”, továbbiakban: CRO) a nagyvállalatokkal szerződve külső szolgáltatást nyújtanak, lefolytatják a klinikai vizsgálat egészét vagy egy részét meghatározott szempontok figyelembevételével, majd a szükséges adatokat és eredményeket visszaküldik a gyógyszergyártó cégnek. Fontos kiemelni, hogy a CRO nem csak gyógyszerekre vonatkozó klinikai vizsgálatok elvégzését, de a különböző biotechnológiai, illetve orvosi eszközökre alkalmazandó vizsgálatokat is elvégezhetik, de jelen tanulmánynak kizárólag a vizsgálati gyógyszerekkel kapcsolatos eljárás bemutatása a célja.²⁴

III.1. Az FDA által felülvizsgált hatályos szabályozási rendszer – kitékintés az amerikai szabályozásra

Ahogy a bevezetőben is kifejtésre került, a modern klinikai vizsgálatok kifejlődése az amerikai példán keresztül alakult ki, így e szabályozási környezet rövid ismertetése is kulcsfontosságú. Az Egyesült Államokban a klinikai vizsgálatok engedélyeztetési rendszerét az FFDCA a *Drugs and Devices* című fejezetében szabályozza, itt kijelölve az FDA-t, mint szövetségi hatóságot a klinikai vizsgálatok felügyeletére.²⁵ A szabályozás szerint a klinikai vizsgálat protokoll összesen négy (+ egy) lépcsőből áll így: felfedezés és kifejlesztés, klinikai tesztelés előtti

²⁴ ThermoFisher Scientific: What is a CRO?

²⁵ FFDCA section 360a.

kutatás, szoros értelemben vett klinikai vizsgálat, FDA felülvizsgálat és ezek után további lépcsőfokként az FDA általi piacra bocsátás utáni monitorozás.²⁶

Az első lépés a folyamat jog által legkevésbe szabályozott mozzanata a klinikai vizsgálatoknak. Itt alapvetően az orvosi innováció kiaknázása, a gyógyszer esetleges jótékony (és kártékony) hatásaira történő tézisek felállítása, illetve a gyógyszer tesztelés során történő adagolási és fogyasztási tervének kidolgozása történik.²⁷

A folyamat második részét – a klinikai tesztelést megelőző kutatást – két részre lehet osztani. Egyrészt beszélhetünk az *in vitro* fázisról, amelynek lényege, hogy a gyógyszer hatását laboratóriumi körülmények között szöveteken, sejteken tesztelik, majd ennek sikeres lezárulta után áttérnek az úgynevezett *in vivo* fázisra, amely az állatkísérletek lefolytatását jelenti.²⁸ Ebben a szakaszban már CRO közreműködését is igénybe tudja venni az adott gyógyszergyártó cég.

A harmadik – és egyben a CRO-k szempontjából legfontosabb – fázis a szoros értelemben vett klinikai vizsgálat. Ezt a fázist is több kisebb szakasz alkotja, így elsőként meg kell határozni a vizsgálati alanyok körét és számát, majd a vizsgálatához úgynevezett toborzást kell végezni. Miután megfelelő számú vizsgálati alany jelezte a részvételi szándékát, el lehet kezdeni az előzetesen jóváhagyott kutatási terv szerint és meghatározott körülmények között a kísérleti gyógyszer alkalmazását. A szakasz az eredmények kiértékelésével és az FDA számára az összesített kutatási anyag megküldésével zárul.²⁹ Ezt a folyamatot jellemzően teljes egészében ki szokták szervezni külső szervezetre, hiszen igen költséges és időigényes a lefolytatása. A negyedik és ötödik fázis (FDA általi felülvizsgálat és az utóvizsgálat) tulajdonképpen már teljes egészében a hatóság előtt folyik, ezekben CRO megbízása már nem elképzelhető.³⁰

III.2. A CRO bevonásával lefolytatott klinikai vizsgálatok menete és szabályrendszere az Európai Unióban

A CRO-k működésének megfelelő bemutatásához elsőként röviden szükséges áttekinteni a klinikai vizsgálatok lépéseit, illetve meghatározni, hogy egyáltalán mely fázisokban lehetséges

²⁶ FDA: Drug Development Process.

²⁷ FDA: Clinical Trials Step 1: Discovery and Development.

²⁸ Egészségvonat: Klinikai vizsgálatok.

²⁹ FDA: Clinical Trials Step 3: Clinical Research.

³⁰ MIERA: CRO. 2014. 21.p.

a gyógyszergyártó cégeknek ezt a kiszervezési stratégiát alkalmazni. Ahogy a korábbiakban is szerepelt, a klinikai vizsgálatokra vonatkozó kérdésekre az Európai Unióban a 2001/20/EK irányelv volt hivatott válaszokkal szolgálni, ám ahogy az irányelv címében is szerepelt az a „*klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami... rendelkezések közelítéséről*” szöveg, tehát a részletszabályok kidolgozását a tagállami jogalkotókra bízta.

Az irányelv először is meghatározta a klinikai vizsgálat előtti hatósági és etikai bizottsági engedélyek beszerzésének szükségességét,³¹ ezeket pedig a „megbízónak” kellett beszereznie, aki az irányelv alkalmazásában „*egyén, vállalkozás, intézmény vagy szervezet, aki/amely felelős egy klinikai vizsgálat kezdeményezéséért, irányításáért és/vagy pénzügyi támogatásért.*”³² A definícióból kiindulva kijelenthető, hogy a vizsgálatot megelőző engedélyeztetési eljárásban is már igénybe vehette a kezdeményező vállalkozás a CRO közreműködését. Az 536/2014/EU rendelet hatálybalépését követően az engedélyezési eljárás további elemmel bővült, mégpedig az 5. cikkben meghatározott uniós portálra történő jelentéstétellel. A portált az *European Medicines Agency* (EMA) működteti és a CRO az ide benyújtandó iratanyag és vizsgálati terv elkészítésében és beterjesztésében is segítségére tud lenni a szponzornak.³³

A további lépések kapcsán mind az 536/2014/EU rendelet, mind pedig Eütv. a vállalkozás, illetve adott esetben a CRO által elkészített vizsgálati tervre hagyatkozik, tehát a rendelet orvostechikai elemeinek kötelező betartásán kívül más gyakorlati meghatározást nem ad. A tervezetben esetlegesen előforduló aggályos részeket az etikai bizottságon, hatóságon vagy az EMA által üzemeltetett ellenőrző mechanizmuson való átfutás során igyekeznek kiszűrni. Megjegyzendő, hogy ez a gyakorlat sokkal nagyobb önállóságot és felelősséget telepít a vállalkozásokra az amerikai példával szemben, hiszen ott az FDA egy öt lépcsős procedúrát határozott meg, amely alapján a klinikai vizsgálatokat le kell folytatni, részletezve az egyes lépcsők kapcsán az adódó kötelezettségeket.³⁴ Összehasonlítva a két szabályozási módot kijelenthető, hogy az európai modellben a CRO-k jelentősége sokkal nagyobb lehet, hiszen a

³¹ 2001/20/EK irányelv 6. cikke ismerteti az etikai bizottságok előtti eljárásra vonatkozó keretszabályokat, amelyeket a hazai jogunkban az Egészségügyi Tudományos Tanácsról szóló 28/2014. (IV.10.) EMMI rendelet tölt meg tartalommal. A 9. cikk (1) bekezdésének értelmében pedig a tagállami hatóság engedélye is szükséges a kutatás megkezdéséhez, a nemzeti jogalkotó az Eütv. 158.§ (2) bekezdésében az egészségügyért felelős miniszter hatáskörébe helyezi az engedély megadását.

³² 2001/20/EK irányelv 2. cikk e) pont, a 536/2014/EU rendelet a 2. cikk 14. pontjában ezt a fogalmat lényegi változtatás nélkül átvette.

³³ Az elektronikus portált (Clinical Trials Information System) 2022. január 31-én nyitották meg a nyilvánosság számára és az Európai Unió területén zajló összes klinikai vizsgálat nyomon követhető rajta. EU clinical trials: All you need to know about transition to CTIS.

³⁴ FDA: The Drug Development Process.

szabályozás keretjellegeből adódóan a konkrét tartalommal való kitöltése a kutatási tervnek igen nagy szakértelmet igénylő feladatot jelent.³⁵

Összefoglalva tehát a CRO feladatai közé tartozhat a klinikai vizsgálat életciklusának biztonságos és hatékony megtervezése, koordinálása, végrehajtása és irányítása, beleértve az engedélyezési eljárásban való részvételen keresztül a tesztalanyok toborzásán és a vizsgálat lefolytatásán át, egészen az eredmények rendszerezéséig, illetve a következtetések levonásáig, egészen az információk vállalat számára történő továbbításáig. A CRO-k rendelkeznek azzal a tudással, szakértelemmel és eljárástechnikával, amely szükséges a sikeres klinikai vizsgálatok kidolgozásához és lefolytatásához, miközben biztosítják a vizsgálatok minőségét és a nemzeti, valamint a nemzetközi szabályoknak való megfelelést. A velük való együttműködés olyan innovatív eszközöket kínálhat, amelyek növelhetik a klinikai vizsgálatok hatékonyságát, ezáltal csökkenthetik a kutatás lefolytatásához szükséges időt és az arra fordítandó költségeket. A megfelelő CRO kiválasztása a klinikai vizsgálat lefolytatására döntő fontosságú annak sikeressége szempontjából.³⁶

IV. A gyógyszergyártó cégek és a CRO-k közötti kapcsolat gazdasági modellezése – a kutatás és fejlesztés kiszervezése

A gyógyszeriparban rejlő pénzmozgás számottevő mértéke talán a legtöbbször számára ismert, mégis gyakorta vet fel kérdéseket, hogy ez az igen összetett iparág pontosan miért is jelent ekkora gazdasági tényezőt a világban. Természetesen a gyógyszergyártás is egy számos komponensből álló folyamat így számításba kell venni például a gyártási költségeket, az alapanyagköltségeket, a hozzáadott terápiás érték³⁷, a haszonkulcsot és természetesen a kutatásra és fejlesztésre (R&D) szánt anyagi erőforrásokat.³⁸

A klinikai vizsgálatok lefolytatása a magas gyógyszerbiztonsági szint és az emberi jogok maradéktalan betartásának követelményei, illetve egy további tényező – a később kifejtésre kerülő – multicentrikusság miatt igen költségessé vált. A jelenlegi kutatások szerint a gyógyszerelőállítással kapcsolatos R&D folyamatok mintegy 70%-át a klinikai vizsgálatok

³⁵ AbbVie: Clinical Trial Protocol.

³⁶ Medinstitute: What is a contract research organization (CRO)?

³⁷ Added therapeutic value (ATV): Az az érték, amellyel az újonnan forgalomba hozott gyógyszerek árát növelik a magasabb fokú hatékonyságuk miatt. GLAUS, E. G. CAMILLE – KLOETI, ANDRINA – VOKINGER, N. KERSTIN: Defining 'therapeutic value' of medicines: a scoping review. 2023.

³⁸ WHO: WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. 2020.

finanszírozása teszi ki, mindezt úgy, hogy a gyógyszergyártó cégek – gazdasági megfontolásból – a klinikai vizsgálatok lefolytatását már így is túlnyomó többségben más cégekhez szervezik ki.³⁹

IV.1. A kiszervezési folyamatokról általánosságban

A kiszervezés (*outsourcing*) egy gazdasági folyamat, amelynek során egy adott vállalat a számára gazdasági, humánerőforrás béli, kapacitási vagy bármilyen más szempontból terhes feladatot – esetleg egész munkafolyamatot – nem maga végez el „házon belül” (*in-house*), hanem azt – leggyakrabban vállalkozási vagy megbízási szerződés alapján – más vállalkozóval vagy céggel szerződve végezteti el.⁴⁰

Az *outsourcing* ötlete mögött az a gazdasági megfontolás rejlett a kezdetekben, hogy míg az adott vállalatnál dolgozó munkavállalók a munkaszerződésükben meghatározott bérért, a munkaképességük és képzettségük függvényében alakuló időtartam alatt, úgymond „fix” áron tudtak elvégezni egy munkafolyamatot, addig egy külső fél – vállalat vagy egyéni vállalkozó – ugyanazt a munkafolyamatot a piaci igények által szabályozott, megegyezés alapján kialakított áron tudta elvégezni. Természetesen ez a stratégia azért vált ennyire népszerűvé, mivel az utóbbi lehetőség gyakran olcsóbbnak mutatkozott mint az előbbi, ráadásul a munkavállalók kapacitását sem kötötte le a továbbiakban a kiszervezett feladat.⁴¹

Napjaink technológiai forradalmának köszönhetően azonban egy további – nem pusztán gazdasági – érv is felsorakoztathatóvá vált a kiszervezés mellett, ez pedig a tudás-kölcsönzés. A témánk szempontjából igen fontos tényező, hiszen a gyógyszeriparban is megjelent az információk gyors változásának a problémája, ezzel pedig az adaptáció követelménye. A vállalatoknak óriási erőforrást kellene elkülöníteniük akkor, ha az R&D szektorba tartozó összes munkafolyamatot házon belül kellene megoldaniuk, ehhez ugyanis állandó szakképzett stábot kellene fenntartaniuk, projektjellegű feladatok elvégzésére.⁴²

³⁹ HUIJSTEE, VAN MARIETTE – HOMEDES, NARIA: Putting contract research organisations on the radar. *International Psychiatry*. 2012. vol 9. (2) 32-34.p.

⁴⁰ KRICKOVICS-BÉLI BOGLÁRKA: Az outsourcing előnyei és veszélyei. *KPMG Blog*. 2019.

⁴¹ HATONEN, JUSSI – ERIKSSON, TAINA: 30+ years of research and practice of outsourcing – Exploring the past and anticipating the future. *Journal of International Management* Vol. 15 (2). 2009.

⁴² EASTON, C. JOHN: Foreword. In: *Outsourcing Clinical Development. Strategies for working with CROs and Other Partners* (Ed.: Winter, E. Jane – Baguley, Jane). 2006. xiv-xv.

IV.2. A kiszervezési folyamatok elemei a gyógyszeripar világában – Kitekintés a CRO-k bevonásának sajátosságaira az Egyesült Államokban

Bár a klinikai vizsgálatok lefolytatásának módszere és a CRO „kultúra” is az Egyesült Államokból is eredeztethető, kijelenthetjük, hogy a világ más részein – bár hasonlóan kerültek átvételre – ezek az intézmények önálló szárnyat bontottak és a nemzetközi elvárások megtartása mellett (például: GCP-nek, illetve GMP-nek történő megfelelés), számos sajátosságot fejlesztettek ki. Jelen dolgozat fókuszát az unióban, illetve Magyarországon meghonosult modell vizsgálata képezi, mégis felvillantásra kerülnek azok az amerikai sajátosságok, amelyek nem, vagy kevésbé hangsúlyosan jelennek meg az európai gyakorlatban.

Az amerikai gyógyszergyártó cégek gyakran nemcsak kiszervezéssel, de ennek az inverz gazdasági megfelelőjével is élnek, ez pedig az *insourcing*, vagyis a „beszervezés”. A stratégia akkor alkalmazható igazán, amikor a vállalatnál úgymond szakértelem deficit lép fel, de az adott munkafolyamat lefolytatásához a tárgyi eszközei megvannak. Ilyenkor ugyanis egy másik vállalat szakértői csapatát „bérlik ki” a klinikai vizsgálat lefolytatásának időtartamára.⁴³ Ez tulajdonképpen a hazai jogrendszerünk alapján is elképzelhető lenne például munkaerő-kölcsönzés formájában, viszont a gyakorlatban Európában nem jellemző.⁴⁴

Szintén amerikai sajátosság – bár európai gyógyszergyártók esetében is megfigyelhető – az úgynevezett „*offshore outsourcing*”. Ennek a lényege, hogy a klinikai vizsgálatok világában kevésbé jártas, elmaradó államokban (például: Peru) fiókteleppel rendelkező CRO-t bíznak a klinikai vizsgálat lefolytatásával. Mivel az ottani lakosság alapvetően nehezebben tud orvossághoz jutni, illetve nehezebb életkörülmények között él, így kisebb ellenérték fejében is hajlandóbbak részt venni a klinikai vizsgálatban. Az ilyenfajta eljárás szakmai szempontból nem minősül etikusnak – tekintettel a betegek befolyásmentes döntésének kérdésességére – viszont jelenleg erre vonatkozó tiltó norma még nem került megalkotásra.⁴⁵

Markáns eltérést képez a klinikai vizsgálatokban való részvételre történő toborzás módja az Egyesült Államokban az európai eljáráshoz képest, ugyanis míg az előbbit inkább nyitottnak tekinthetjük, az utóbbit igencsak zártnak. Kiváló példát képez erre az amerikai *Parexel* vállalat honlapja, ahol néhány kattintással és személyes adatok megadásával lehet klinikai vizsgálatra

⁴³ THOMIS, JEFF – DESAI, SMITA: Outsourcing strategies. In: Outsourcing Clinical Development. Strategies for working with CROs and Other Partners (Ed.: Winter, E. Jane – Baguley, Jane). 2006. 6-7.p.

⁴⁴ A munka törvénykönyvéről szóló 2012. évi I. törvény 214. §.

⁴⁵ HUIJSTE-HOMEDES 2012. 32-34.p.

jelentkezni és a várható ellentételezésről is azonnal kapnak információt⁴⁶, míg az európai gyakorlat inkább a szakorvosok referálását preferálja, a betegek számára fizetett ellentételezés pedig csak kivételes.⁴⁷

V. A CRO-k uniós szabályozáson alapuló hazai klinikai vizsgálatokra vonatkozó eljárási gyakorlatban betöltött helye

A klinikai vizsgálatok világa korántsem egyszerű, szövevényes állami, uniós, illetve globális szabályrendszer vonatkozik rá, továbbá amellet, hogy hihetetlenül költséges és hatalmas gondosságot igénylő eljárásokról beszélünk, emberek tömegeinek élete, illetve életminősége múlhat a sikerességükön. A klinikai vizsgálatok akár 10-12 évig is elhúzódhatnak, és egy vizsgálati szakasz hossza gyakran a 2 évet is meghaladhatja, így ez egy különösen összetett, és magasfokú szakértelmet, illetve logisztikát igénylő feladat.⁴⁸

A CRO-k az európai gyakorlat szerint gyakorta a klinikai vizsgálat egészét végigkísérik az engedélyeztetéstől, az adatok összegyűjtéséig és a statisztikák felállításáig. Ennek lefolytatásához több – természetében merőben eltérő – munkafolyamatot kell véghezvinni, amelyek mindegyike más jellegű – jogi, orvosi, statisztikai vagy adott esetben kereskedelmi – tudást igényel, ráadásul a klinikai vizsgálat egyes szakaszai során más-más módokon kell a meglévő szaktudást a gyakorlatba átültetni a vizsgálat sikeres lefolytatásához.⁴⁹

V.1. A klinikai vizsgálatok fázisai az Európai Unióban

Az amerikai szabályozáshoz hasonlóan az unióban is négy fázisra osztják a klinikai vizsgálatokat, viszont más rendszer szerint. A korábbiakban részletezett uniós fogalomrendszer csak az emberben végzett kutatást tekinti klinikai vizsgálatnak, így az azt megelőző hatóanyag tesztelések, az úgynevezett *in vitro* vizsgálatok nem tartoznak ebbe a körbe.⁵⁰ A CRO-k

⁴⁶ Parexel: Information for healthy volunteers. <https://www.parexel.com/participate/healthy-volunteers>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 07.

⁴⁷ 1. melléklet: 1. és 3. kérdés.

⁴⁸ MIERA: CRO – Contract Research Organization. 2014. 23.p.

⁴⁹ BALCONI, MARGHERITA – LORENZI, VALERIA: The increasing role of contract research organizations in the evolution of biopharmaceutical industry. African Journal of Business Management. Vol. 11 (18). 478-490. p.

⁵⁰ *In vitro* „üvegben” vizsgálatnak nevezzük azokat a kutatásokat, amelyek az emberen kívül, szerves anyagokon follik.

bevonása tehát az unióban csak az emberben végzett kutatások – klinikai vizsgálatok – során elképzelhető.

A klinikai vizsgálatok első fázisa a legveszélyesebb. Itt a kutatóknak csak feltételezéseik vannak a gyógyszer esetleges hatásairól, bármikor előfordulhat nemvárt hatás vagy esetleges keresztreakció, így a GCP és a GMP betartásának fontossága itt a leghangsúlyosabb. Az első fázist 100 alatti betegszámmal szokták lefolytatni, kis dózis adagolásával és alapvetően a gyógyszer ártalmasságát vizsgálják közben. Fontos, hogy az első fázisban – szinte kivétel nélkül – egészséges önkéntesek vehetnek részt.

A második fázisban már a tesztalanyok gondosan kiválasztott köre vehet részt, de már több személyt vonnak be, mint a fázis I. során. Itt a megfelelő, biztonságos adagolás megtalálása a cél, viszont egészséges résztvevőkön már nem lenne értelme folytatni a kutatást, így a bizonyos betegségben szenvedő szűk, kezelőorvosok által kiválasztott betegcsoport fogja képezni a tesztalanyok bázisát.⁵¹

A harmadik fázis a legkomplexebb. Ennek során már a készítmény biztonságos alkalmazhatósága kerül vizsgálatra, ehhez pedig nagyobb – akár több ezres – résztvevőszámra van szükség. Adott betegségtől szenvedő emberekből azonban lokálisan igen problémás ekkora bázist összegyűjteni, így a fázis III. vizsgálatok már jellemzően több központban futnak párhuzamosan. A fázisban már több, eltérő vizsgálati sémát is bevetnek ugyanis a készítmény más – már forgalomban lévő – gyógyszerekkel történő összehasonlítása és az egyes vizsgálati sémák összevetése is megtörténik. A cél itt már a haszon és a kockázat arányának további vizsgálata, illetve az adagolási arányok pontosítása.⁵²

A negyedik és egyben utolsó fázisában a klinikai vizsgálatoknak a készítmény már forgalomban van, ekkor a mellékhatás jelentések alapján a gyógyszer utóvizsgálatát végzik el. A vizsgálat alanyainak száma ekkor már szinte felmérhetetlen, de a harmadik fázis tanulságai alapján a gyógyszer eddigre már biztonságosnak van nyilvánítva.

⁵¹ MKVT: Klinikai vizsgálati fázisok.

⁵² Uo.

V.2. A CRO-k részére kiszervezett tipikus munkafolyamatok a klinikai vizsgálatok során

A klinikai vizsgálatok során számos olyan munkafolyamat elképzelhető, amelyek a gyógyszergyártó számára stratégiaileg jobban kivitelezhetők kiszervezés útján. A CRO-k és a gyógyszergyártók közötti megállapodás fogja az alapját adni, hogy pontosan mely feladatokat kell az adott vizsgálatban a CRO-nak elvégeznie, de néhány tipikus elem részletesebb ismertetése elhanyagolhatatlan.

V.2.1. Megvalósíthatósági értékelés

A megvalósíthatósági értékelés (*feasibility assessment*) a CRO-k nulladik, esetleges feladata a nagyobb klinikai vizsgálatok engedélyeztetése előtt. A vizsgálat megkezdését megelőzően számos tényezőt kell figyelembe venni, így például a vizsgálat lefolytatásának országában/országaiiban a beteg populáció limitáltságát, a résztvevők toborzását esetlegesen pozitívan vagy negatívan befolyásoló tényezőket, illetve a vizsgálati tervvel kapcsolatban potenciálisan felmerülő orvosi etikai problémákat. A megvalósíthatósági értékelések ezeket a gátló tényezőket igyekeznek kiszűrni és megoldási javaslatokkal szolgálni.⁵³

V.2.2. Az engedélyezéshez szükséges dokumentáció elkészítése

A klinikai vizsgálatok megindítása az előny, illetve kockázat arányának bonyolult meghatározhatósága miatt nem pusztán a gyógyszergyártó akaratától és a tesztalanyok részvételi hajlandóságától függ. A hatósági engedélyeztetés alapvetően kettő – esetenként három – fórum előtt zajlik.⁵⁴ A különbség abban rejlik, hogy a klinikai vizsgálat egyközpontú, tehát egyetlen Európai Unió tagállamban folytatják le vagy úgynevezett multicentrikus, amelyet pedig potenciálisan több tagállamban párhuzamosan végeznek. Ez utóbbit a gyakorlatban akkor alkalmazzák, ha a megvalósíthatósági értékelés során arra a következtetésre jut a CRO, hogy adott területen a klinikai vizsgálat elvégzéséhez nem állna rendelkezésre megfelelő számú betegállomány.⁵⁵

⁵³ VARAWALLA, NERMEEN: Risk Management. In: Outsourcing Clinical Development. Strategies for working with CROs and Other Partners (Ed.: Winter, E. Jane – Baguley, Jane). 2006. 65-77.p.

⁵⁴ 333/2023. (VII.20.) Kormányrendelet hatályba lépése óta az engedélyeztetési eljárást a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (továbbiakban: NNGYK) végzi. Abban az esetben, ha egyközpontú vizsgálatról van szó az NNGYK csak az illetékes etikai bizottságnak, viszont, ha multicentrikus vizsgálatról van szó, akkor az European Medicines Agency (továbbiakban: EMA) engedélyére is szükség van.

⁵⁵ CHUNG, C. KEVIN: A Guide to Organizing a Multicenter Clinical Trial. Plastic and reconstructive surgery vol. 126. (2). 2010. 515-523.p.

A szükséges dokumentáció köre annak függvényében változhat, hogy egyközpontú vagy multicentrikus klinikai vizsgálatról beszélünk.⁵⁶ Egy általános dokumentációs kör elkészítésére azonban minden esetben szükség van, ezek közül a legfontosabb a vizsgálati terv, amelynek mind a korábban ismertetett etikai, mind pedig az orvostechnikai szabályoknak meg kell felelnie. A következő kiemelő dokumentumtípus a tájékoztatáson alapuló beleegyezés megadására vonatkozó formanyomtatvány (*Informed Consent Form*, továbbiakban: ICF), amelynek közérthető nyelvezettel és a beteg számára érthető nyelven kell íródnia.⁵⁷ Ezek mellett még például az ügyjelentések, a betegnaplók, illetve a klinikai vizsgálat felügyeleti terve is a szükséges és dokumentáció körébe tartozik, amelyek elkészítése szükség szerint kiszervezhető a CRO-ra.⁵⁸

Az 536/2014/EU rendelet értelmében a 2022. január 30. után kezdődő klinikai vizsgálatokat már a gyógyszergyártónak vagy a CRO-nak be kell jelentenie a CTIS felületén, 2025. január 30-tól pedig csak azok a klinikai vizsgálatok folytatódhatnak, amelyek erre a portálra át lettek vezetve.⁵⁹

V.2.3. A klinikai vizsgálat lefolytatásának támogatása, felügyelése

A CRO-k szokásos feladata a klinikai vizsgálat szabályszerű lefolytatásának felügyelete (monitoring). Ennek során az orvosszakmai jogszabályoknak történő megfelelés vizsgálata zajlik, így a GCP, GMP és az 536/2014/EU rendeleten túl a klinikai vizsgálat hazai jogszabályokkal történő összhangjának biztosítása a cél. Ezen felül az egyéni betegadatlapok (CRF) és a betegkérdőívek helyes kitöltése, illetve a forrásdokumentáció és a vizsgálati dokumentáció összehasonlítása.⁶⁰

A felügyeletnek több fajtáját is ismeri a szakirodalom és a gyakorlat, így beszélhetünk többek között előzetes kockázatfelmérésről, személyes és helyi ellenőrzésről, a statisztikai adatok áttekintéséről, illetve az adatbiztonság ellenőrzését is magában foglaló központi monitoringról. Ezek a folyamatok természetesen nem zárják ki egymást, sőt a gyakorlatban az eljáró CRO párhuzamosan többféle felügyeleti tevékenységet is végez.⁶¹

⁵⁶ 536/2014/EU rendelet 6. cikk (5) bekezdése ír elő többletkövetelményeket a multicentrikus vizsgálatokhoz.

⁵⁷ Tartalmi követelményeit az Eütv. 159.§ (3) bekezdése adja meg.

⁵⁸ RP-CRO: Clinical Trial Start-up Services.

⁵⁹ EMA: Clinical Trials Information System.

⁶⁰ 2. melléklet: Interjú „B” interjúalannal – átirat 3. kérdés.

⁶¹ MOLLOY, SÍLE-HENLEY, PATRICIA: Monitoring clinical trials: A practical guide. Tropical Medicine & International Health Vol. 21. (12) 1607.p.

VI. A klinikai vizsgálatokra történő toborzás

A kutatási terv megfelelő megalkotása – és kivitelezése – után a klinikai vizsgálatok legfontosabb komponense a toborzás. Ez a folyamat az Európai Unióban zártabban működik, mint az Egyesült Államokban, bár az amerikai CRO-k számára is gyakran fejtörést okoz, hiszen a klinikai vizsgálatok több mint 80%-a túlmegy az előre meghatározott határidőkön – legtöbb esetben – toborzási problémák miatt. Az unióban használható korlátozottabb számú toborzási technika pedig a nehézséget tovább súlyozza.⁶²

A későbbiekben kifejtettek okán a toborzás témakörét a CRO-k általános feladatai között nem lenne helyes taglalni, hiszen a hazai szabályozás nem engedi meg ennek a folyamatnak a kiszervezését. Mindenesetre meg kell említeni, hogy az amerikai szabályozás ezt lehetővé teszi és az angolszász gyakorlatban ez egy szokványos kiszervezett feladata a CRO-knak.

VI.1. A toborzási lehetőségek korlátozottsága a hazai gyakorlatban

A korlátozottság kétszintű, így beszélhetünk az Európai Unió szabályrendszerében megfogalmazott korlátokról, amelyeket tovább szigorítanak a hazai szabályok. Az uniós szabályok vizsgálata során az 536/2014/EU rendeletről kell kiindulnunk, amely előírja a 2016/679/EU rendelet (továbbiakban: GDPR) szabályainak történő megfelelést a 28. cikk (1) bekezdés d) pontjában, ezzel pedig egy igencsak szigorúnak mondható adatkezelési megszorítást alkalmaz.⁶³

VI.1.1. Az ellentételezésre vonatkozó korlátok, a befolyásmentesség szavatolása

Emellett szintén az 536/2014/EU rendelet 28. cikke a klinikai vizsgálatok helyes lefolytatásának követelményeként írja elő, hogy „*a vizsgálati alanyokra a klinikai vizsgálatban való részvétel érdekében nem gyakorolnak indokolatlan – többek között pénzügyi jellegű – befolyást*”.⁶⁴ Továbbá a (31) preambulumbekkezdés kimondja, hogy a potenciális vizsgálati alany döntésének befolyásmentesnek kell lennie, tehát vizsgálni kell, hogy „*gazdaságilag vagy társadalmilag olyan hátrányos csoporthoz tartozik-e, vagy olyan intézményi vagy hierarchikus*

⁶² BROGGER-MIKKELSEN et al.: Online Patient Recruitment in Clinical Trials. *Journal of Medical Internet Research*. Vol22. (11). 2020.

⁶³ Bár az 536/2014/EU rendelet a 95/46/EK irányelvnek történő megfelelést írja elő, a GDPR 94.§ (2) bekezdése kimondja, hogy minden a korábbi irányelvre történő utalást a GDPR-ra történő hivatkozásnak kell tekinteni.

⁶⁴ 536/2014/EU rendelet 28. cikk (1) bekezdés h) pont.

függőségi helyzetben van-e, amely meg nem felelő módon befolyásolhatja a részvételre vonatkozó döntését.”

Az amerikai gyakorlathoz képest tehát látható, hogy a toborzás során esetlegesen felajánlható ellenérték mértéke jogszabály általi korlátokba ütközik. Megjegyzendő, hogy az uniós szabályozás nem, de a hazai szabályozás kizárja a klinikai vizsgálatban történő részvételért az ellenérték szolgáltatását, ugyanis *„a vizsgálati alany részére egyéb juttatás vagy díj – a nem-terápiás célú farmakokinetikai vagy interakciós, az I. fázisú, valamint bioegyenértékűségi vizsgálat kivételével – nem adható.”*⁶⁵ Gyakorlatilag tehát hazánkban csak a fázis I. vizsgálatok esetén megengedett a résztvevők díjazása.

Egyébként a fázis I. vizsgálatok – ahol még egészséges önkéntesek a résztvevők – után a szakemberek etikátlannak is tartanak a díjazást, kivéve a részvétellel felmerülő költségek megtérítését (például: utazási költségtérítés).⁶⁶

A pénz tehát mint esetleges ösztönző tényező hazánkban korlátozottan alkalmazható, ráadásul az egészséges önkéntesek számára fizetett ellenérték lehetséges mértéke is csak szubjektív módon került meghatározásra. Az indokolatlan befolyásolásra alkalmas összeg ugyanis egyénenként eltérő lehet, és míg a *hierarchikus helyzettel történő visszaélés* egy viszonylag egzakt és értelmezhető jelenség lehet, addig a részvételi akarat díjazás útján történő kialakítása sokkal nehezebben határozható meg. Kézenfekvő megoldásnak tűnhetne, ha a fázis I. vizsgálatokban résztvevő önkéntesek díjazását teljes mértékben betiltaná a jogalkotó. Figyelembe kell venni viszont azt a tényezőt is, hogy itt teljesen egészséges emberekről van szó, akik jelentős kockázatot vállalnak. Míg a későbbi fázisokba bevont betegek részvételének „ellenértéke” a különböző kísérleti gyógyszerek ingyenes kipróbálása, illetve a kapcsolódó vizsgálatokon való díjmentes részvétel, addig a fázis I. vizsgálatban résztvevők egyetlen előnyét a pénzbeli ellentételezés tudja képezni.⁶⁷

VI.1.2. A toborzás módszerében történő korlátozások

Jól látható tehát, hogy mind az adatkezelés, mind pedig a részvétel ellentételezésének szempontjából igen korlátozott a CRO-k toborzási eszköztára. Ezt az eredetileg is szűk kört azonban az uniós, illetve a hazai jogalkotók tovább csökkentik a hirdetés módszerére vonatkozó szabályozással. Az 536/2014/EU rendelet a toborzással kapcsolatban annyit ír elő, hogy a

⁶⁵ 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet 5.§ (11) bekezdés.

⁶⁶ 1. melléklet: 1. kérdés.

⁶⁷ MKVT: Milyen előnyökkel jár a klinikai vizsgálatban való részvétel?

lebonyolítás módjának meg kell felelnie a rendelet vizsgálati alanyok védelméről szóló fejezetének, de a részletszabályok kidolgozását a nemzeti jogalkotóra bízza.⁶⁸

Az erre vonatkozó hazai szabályozás igen tömör, azonban számos megkötést alkalmaz, így „a klinikai vizsgálatot végző egészségügyi szolgáltató sajtótermékben, illetve a saját honlapján közzétett felhívás útján cselekvőképes vizsgálati alanyokat toborozhat. A közzétett toborzási felhívásban a klinikai vizsgálatra vonatkozó hatósági engedély meglétére utalni kell. A toborzási felhívás nem lehet reklámcélú. A toborzási felhívásban a vizsgálati gyógyszer gyártójának, illetve forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező vizsgálati gyógyszer esetén a forgalomba hozatali engedély jogosultjának megjelölése önmagában nem minősül reklámcélúnak. A megbízó, továbbá szakmai és betegszervezetek a klinikai vizsgálatot végző egészségügyi szolgáltató honlapján közzétett toborzási felhívás elérhetőségét saját honlapjukon, továbbá közösségi hálózatokon vagy más internetes honlapokon a toborzás tárgyának megjelölésével közzétehetik.”⁶⁹

A hosszú, de tömör meghatározás több technikai kérdést is felvet. Témánk szempontjából a legégetőbbnek talán az idézett bekezdés utolsó mondata minősülhet. A rendelet alkalmazásában tehát a klinikai vizsgálatot elindító szponzor, illetve szakmai vagy betegszervezetek tehetik közzé a toborzásra történő felhívást. Az EüM rendelettel kapcsolatban az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezési-egészségügyi Intézet (továbbiakban: OGYÉI) által közzétett tájékoztatóban megjegyzésre kerül, hogy a toborzás célja nem a betegek, hanem a szakma elérése. Tehát nem a klinikai vizsgálat potenciális résztvevőinek közvetlen jelentkezését várják el ezektől a felhívásoktól, hanem a szakorvosok referáló tevékenységének kívánnak alapot adni.⁷⁰

Az említett tájékoztatóban az OGYÉI hivatalos magyarázatot ad a rendelet értelmezéséhez. Ebben az idézett bekezdésből levezették, hogy a toborzás kiszervezését „nem engedi meg a jogszabály”⁷¹, – bár megjegyzendő, hogy nem is tiltja azt – így az amerikai mintával összevetve ismét egy jelentős korlátozást fedezhetünk fel, mondhatni a nemzetközi gyakorlathoz képest a hazai CRO-k szolgáltatási készletének jogszabályi csonkítását.

Az előbbiek annyival árnyalhatók, hogy a CRO-k úgynevezett előszűrést viszont végezhetnek. Ez egy önkéntes bevalláson alapuló előzetes felmérés arra vonatkozóan, hogy esetlegesen az

⁶⁸ 536/2016/EU rendelet 7. cikk (1) bekezdés c) pont.

⁶⁹ 35/2005. (VIII.26.) EüM rendelet 5.§ (10) bekezdés.

⁷⁰ OGYÉI: Kérdések és válaszok 1.2 toborzás cím 3. kérdés. Frissítve: 2024. 05. 27.

⁷¹ Uo. 11. kérdés.

adott személy milyen klinikai vizsgálatokban vehetne részt.⁷² A CRO ezt egyébként szociálmedia oldalakon is megoszthatja, de kizárólag abban az esetben, ha ezt eredetileg a szponzor tette közzé.⁷³

VI.1.3. Egy amerikai CRO példája

Az Egyesült Államokban a CRO-k a legtöbb esetben a tesztalanyok toborzására is vállalkoznak, hiszen az eszközök és a szakértelem megteremtésén túl a toborzás jelent még igazán nagy kihívást a klinikai vizsgálatok lefolytatása során. Ezt a feladatot tovább nehezíti, hogy nem csupán arra kell figyelni, hogy bizonyos hasonló tulajdonságokkal rendelkező célközeg vegyen részt a klinikai vizsgálatban, de adott szakaszban ugyanazok a személyek folyamatosan részt vegyenek.

A toborzásra többféle módszert is használnak az amerikai gyakorlatban, de napjainkban a legelterjedtebb toborzási mód a mobil applikáción történő felhívás. Erre kiváló példaként szolgál a *Mural Health* elnevezésű amerikai vállalat, amely azon felül, hogy CRO-ként működik, egy applikációt is kifejlesztett *Mural Link* néven. Az applikáció lényege, hogy a gyógyszergyártó cégek, illetve más CRO-k közzé tehetik rajta az aktuálisan tesztalanyokra váró klinikai vizsgálataik adatait, az alkalmazás letöltői pedig meghatározott adataik megadásával (életkor, testsúly, nem, stb.) egy listát kaphatnak arról, hogy milyen klinikai vizsgálatokra keresnek az ő tulajdonságaikkal rendelkező tesztalanyokat. A részvétel ellentételezését képező, előre megbecsült mértékű díjazásról is kapnak információt a potenciális jelentkezők.⁷⁴

VI.2. Konklúzió a toborzással kapcsolatban – a szigorúbb szabályozás előnyei és hátrányai

A hazai – és uniós – korlátai a klinikai vizsgálatokra történő toborzásnak talán kellő hangsúlyozást nyertek a korábbiakban. Ezek szerint az ellentételezés korlátozott lehetősége, a szigorú adatkezelési szabályok és a sok tekintetben elavultnak mondható hirdetési technikák számlájára jogosan írható, hogy a klinikai vizsgálat lefolytatása – különösen megindítása – igen lassú és rengeteg adminisztratív elemet igénylő, ezáltal pedig költséges feladatnak minősül.

⁷² Semmelweis: Előszűrés klinikai vizsgálatokhoz (minta).

⁷³ Uo. 12. és 13. kérdés.

⁷⁴ WHITAKER, SAM: Mural Health Launches Next-Generation Participant Payment & Engagement Platform.

Az első pillantásra mostohának tűnő jogszabályi környezet azonban pozitívumokat is rejt. A betegjogok óvásán túl a kutatóorvosok – bár kiemelik, hogy sok esetben megkönnyítené a dolgukat – több okból sem tartják egyértelműen jó ötletnek a korlátozások lazítását. Ez onnan gyökerezik, hogy a betegek gyakran nem túl erős természettudományi képzettségére támaszkodni egy szabadjelentkezéssel toborzási modellben rengeteg kiválasztási vizsgálatot követelne meg, amelyek további költségeket generálnának és rengeteg kutatóorvos szabad kapacitását kötnék le, így végső soron a megfelelő vizsgálati infrastruktúra hiányában a jelenlegi állapothoz képest még lassabb toborzást is eredményezhetne.⁷⁵

Véleményem szerint a jogszabályi környezet lazításához átfogóbb változtatásokra is szükség lenne a klinikai vizsgálatok technikai lefolytatásában. Így például a vizsgálati helyeknek az előzetes vizsgálatok lefolytatására is alkalmazniuk kellene kutatóorvosokat, illetve az adatvédelmi követelmények szavatolásához megfelelően biztosított központi információs rendszer alkalmazására lenne szükség.

VII. A hazai szerződési gyakorlat

Tekintettel arra, hogy adott klinikai vizsgálatok általában egyszerre nem csupán egyetlen államban folynak, a CRO-kkal történő szerződési gyakorlat államonként eltérő lehet. A már említett 536/2014/EU rendelet nem szabja meg az ilyenkor alkalmazandó szerződési formát és hazánkban a jogalkotó sem érezte ennek szükségét. Támpon tot erre vonatkozóan az Állami Egészségügyi Ellátó Központ által készített ajánlás (továbbiakban: ajánlás) tartalmaz, ám ez is csak az általa fenntartott intézményekre nézve.⁷⁶

Az ajánlás továbbá meghatározza, hogy milyen adatoknak kell kötelezően szerepelnie a gyógyszergyártó cég vagy a CRO és az egészségügyi ellátó intézmény között kötendő szerződésben. A szerződő felekre vonatkozó alapvető azonosító adatokon túl (cégnév, székhely, adóazonosító szám, stb.) a vizsgálati terv fontosabb elemeit, illetve a becsült betegszámot és a célközeg meghatározó adatait is tartalmaznia kell, továbbá szükséges szerepeltetni a vizsgálóhely és a közreműködő személyzet adatait is.⁷⁷

⁷⁵ 1. melléklet: 3. kérdés.

⁷⁶ Állami Egészségügyi Ellátó Központ: A klinikai vizsgálatok intézményi szervezésére vonatkozó ajánlás. 2019.

⁷⁷ Az Ajánlás 7.1. pontja.

VII.1. A klinikai vizsgálat szerződésrendszerének résztvevői

Egy klinikai vizsgálat teljes lefolytatásához igen terjedelmes szerződésrendszer felállítása szükséges, amelynek több fontos kulcsszereplője is azonosítható, emellett beszélhetünk szükségképpen, illetve eshetőleges szerződési szereplőkről. A későbbiekben kifejtett szerződési modellek mentén más-más szerződő felek lesznek szükségképpeniek, de a szponzor, illetve a klinikai vizsgálatot foganatosító intézmény minden esetben része lesz a szerződéses struktúrának.⁷⁸

A témánk fókuszában álló CRO egy eshetőleges – bár a gyakorlatban szinte minden esetben alkalmazott – szereplője a szerződési rendszernek. Gyakran előfordul, hogy a szponzor vagy a CRO a vizsgálatvezetővel, esetenként a vizsgálatot lefolytató személyezettel egyesével is köt szerződést.⁷⁹ Jelen dolgozat szempontjából még a szponzorra és a vizsgálatot lefolytató intézményre szükséges részletesebben kitérni, hiszen a CRO felépítése már elégségesen taglalásra került.

VII.1.1. Szponzor vagy megbízó? A klinikai vizsgálatokért felelős személy

A hazai jogi terminológiával kapcsolatban nincs egyetértés arra vonatkozóan, hogy hogyan is kellene nevezni a klinikai vizsgálatokért felelős személyt. Az angolnyelvű jogforrásokban egyértelműen a „sponsor” kifejezést használják, valamilyen okból viszont a klinikai vizsgálatokra vonatkozó uniós rendeletben ez „megbízóként” került lefordításra.⁸⁰ A vonatkozó hazai jogszabályok maradéktalanul átvették ezt a fordítást, viszont a szakmai kútfők továbbra is a szponzor kifejezést tartják iránymutatónak.⁸¹

A fordítás helyességének vitatása nem csupán dogmatikai jellegű, de az a szponzor klinikai vizsgálatban betöltött pozíciójával is az esetek nagy többségében ellentétes. A klinikai vizsgálatok lefolytatására ugyanis a szponzor a kutatóintézettel leggyakrabban vállalkozási típusú, kutatási szerződést köt, tehát még a „megrendelő” kifejezés is többek szerint helyesebb lenne.⁸²

Bármilyen névvel illetik is, mind a gyakorlat, mind pedig jogi szabályozás azonos tartalommal tölti ki a szponzor fogalmát, így szponzor „*az a személy, vállalkozás, intézmény vagy szervezet,*

⁷⁸ 536/2014/EU rendelet 71. cikk.

⁷⁹ 2. melléklet: 1. kérdés.

⁸⁰ 536/2014/EU rendelet 2. cikk (2) bekezdés 14. pont.

⁸¹ Lásd például: Szegedi Tudományegyetem: KVKI eljárásrend.

⁸² 2. melléklet: 1. kérdés.

aki vagy amely egy klinikai vizsgálat kezdeményezéséért, irányításáért és finanszírozásának kialakításáért felelősséget vállal.”⁸³

A fogalom legfontosabb eleme a klinikai vizsgálatért vállalt felelősség. A globális, az uniós és a hazai szabályozás is megegyezik abban, hogy a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos tevékenységek majdnem teljes körét a szponzor kiszervezheti a CRO-ra. Egyes tagállami szabályok ezt a kört csökkenthetik – így például hazánkban a toborzás kiszervezésére vonatkozó korlátozás –, viszont abban minden szabályozás megegyezik, hogy a szponzor felelőssége a klinikai vizsgálatért nem zárható ki és nem is korlátozható.⁸⁴

Kiemelendő, hogy szponzor nem csak gyógyszergyártó lehet. Gyakran egyetemek, egyéb kutatócsoportok járnak el szponzorként, ilyen esetekben megfigyelhető, hogy a kevésbé „tömegbetegségre” gyógyírt nyújtó – kisebb piaci potenciállal rendelkező – gyógyszerek vizsgálata szokott ilyen keretek között folyni, amelyeknek a kutatása nem feltétlenül éri meg anyagilag a nagyvállalatoknak. Az ilyen vizsgálatokat – egyéb feltételek együttes teljesülése esetén – nem kereskedelmi vizsgálatoknak nevezzük.⁸⁵

VII.1.2. Az intézmény és a vizsgálatvezető

Az 536/2014/EU rendelet utal rá, hogy *„a gyakorlatban előfordul, hogy kutatók vagy kutatási intézmények laza, informális hálózatai közösen végeznek el egy klinikai vizsgálatot.*”⁸⁶ A leggyakrabban mégis egészségügyi intézmények vagy egyetemek szokták a klinikai vizsgálatot elvégezni. Emiatt a szponzor vagy a CRO velük vagy esetenként közvetlenül a vizsgálatvezetővel lép szerződéses viszonyra.⁸⁷

Vizsgálatvezető a rendelet alkalmazásában *„az a vizsgáló, aki a klinikai vizsgálatot valamely klinikai vizsgálóhelyen végző vizsgálócsoport vezetéséért felelős.*”⁸⁸ A gyakorlatban legtöbbször a szerződő intézmény főorvosa, tulajdonképpen a vizsgálatvezető dönt a főbb orvostechikai kérdésekben, illetve a vizsgálati személyzet kiválasztása is az ő feladata, mondhatni a „klinikai vizsgálat ura”. Számos esetben a szponzor vagy a CRO külön szerződik a vizsgálatvezetővel is.⁸⁹

⁸³ 536/2014/EU rendelet 2. cikk (2) bekezdés 14. pont.

⁸⁴ DOROZINSKY, W. DONNA: Sponsor responsibilities. In: Principles of Good Clinical Practice (Ed.: McGraw, J. Michael). Pharmaceutical Press. 2010. 79-80.p.

⁸⁵ 2005. évi XCV. törvény 1.§ 8. pont.

⁸⁶ 536/2014/EU rendelet (59) preambulumbekkezdés.

⁸⁷ 2. melléklet: 1. kérdés.

⁸⁸ 536/2014/EU rendelet 2. cikk (2) bekezdés 16. pont.

⁸⁹ 2. melléklet: 1. kérdés.

VII.2. A szponzor és a CRO között megkötött szerződés

A szponzor és a CRO közötti szerződés vizsgálata igen nehézkes, hiszen ezek a megállapodások egyszerre több államban gyakorolt tevékenység kifejtésére irányulnak, éppen ezért az érintett államok jogával való megfelelés is hangsúlyos. Többnyire a szponzor egy adott klinikai vizsgálat vagy adott országokban történő több párhuzamos klinikai vizsgálat lefolytatására ír ki pályázatot, amelyre a CRO-k ajánlatokat nyújthatnak be. A nyertes CRO-val (esetenként CRO-kkal) a szponzor szerződést köt.⁹⁰

A szerződések tartalmát tekintve, a CRO konkrét feladatainak meghatározásán és a határidők megállapításán túl, két fontos eleme van: a titoktartás, a szellemi alkotások felhasználási jogának átszállása. Ezek nem szokták egyezkedés tárgyát képezni, mindkét tényező a megállapodás jellegéből adódóan a felek akaratával egyező, leginkább a határidők megállapítása szokott kérdéses pont lenni, illetve a szerződési gyakorlat azt mutatja, hogy ezzel kapcsolatban súlyos összegű kötbérek is gyakran kikötésre kerülnek.⁹¹

A CRO és a szponzor között kötött szerződés fontos mellékletét képezi az úgynevezett '*delegation letter*'. Ez gyakorlatilag az adott CRO-ra kiszervezett konkrét feladatok listáját tartalmazza. A nemzetközi joggyakorlatban vitás kérdést képez, hogy meghatalmazásnak tekinthető-e, de az uralkodó álláspont egyszerű igazolásnak tekinti, amelyet a CRO a klinikai kutatás lefolytatására szerződött intézmény számára felmutathat.⁹²

VII.3. A szponzor/CRO és az intézmény között kötött klinikai vizsgálatra vonatkozó szerződés formája

A klinikai vizsgálatokra alkalmazandó szerződési forma vitás kérdés lehet, a szakma alapvetően megoszlik a vállalkozási típusú kutatási szerződés és az egyszerű megbízási szerződés alkalmazása között. Alapvetően a megbízási szerződés mellett az eredmény hiányát szokták érvként felsorakoztatni, mondván, hogy a vizsgálati gyógyszer nem biztos, hogy alkalmazható lesz a klinikai vizsgálat befejezése után, így az eredményt a kötelezett nem tudja garantálni. Többségi véleményt képez azonban az az álláspont, miszerint a klinikai vizsgálat lefolytatására

⁹⁰ RANSON, PAUL: The contract. In Outsourcing Clinical Development. 114.p.

⁹¹ 2. melléklet: 4. kérdés.

⁹² Az Ajánlás 7.3.3.

vonatkozó szerződés helyesen kutatási szerződés lesz, mivel az eredmény nem lesz más mint a kutatás foganatosítása során létrejött objektív és hiteles adat.⁹³

Ezzel kapcsolatban kiemelendő, hogy a klinikai kutatás területén a negatív adat is igen hasznos, piaci értékkel rendelkező információnak minősül. Adott esetben szellemi oltalomban részesíthető szakirodalmi vagy tudományos műbe, esetleg kutatási jelentésbe sűrítendő, tehát lényegében a sikertelen klinikai vizsgálat is eredménnyel jár.⁹⁴

A másik fontos érv amellelt, hogy helyesebb a kutatási szerződés alkalmazása, hogy a vállalkozási szerződésre vonatkozó korlátozott utasítási jog sokkal jobban illeszkedik a klinikai vizsgálatok világába, mint a megbízási szerződés által garantált teljesebb utasítási jogkör. A Polgári Törvénykönyvről szóló 2013. évi V. törvény (továbbiakban: Ptk.) 6:240.§ szakasza ugyanis kimondja, hogy „*az utasítás nem terjedhet ki a tevékenység megszervezésére*”, a rendelkezés azzal magyarázható, hogy ebben az esetben a kutató mint szakember fogja ismerni a klinikai vizsgálat lefolytatásának legmegfelelőbb módját.⁹⁵ A gyakorlatban elképzelhetetlen lenne, hogy a szponzor határozza meg, hogy a kutatási intézmény pontosan milyen módszertan szerint folytassa le a klinikai vizsgálatot.⁹⁶

A vitás kérdést megkerülő példák is gyakorta előfordulnak. Bizonyos esetekben egyszerűen a szponzor és a kutatási intézmény közötti szerződést „Együttműködési megállapodásnak” hívják. A megoldás további zavarokat okozhat, hiszen a fordítási anomáliából adódóan a szponzor mint megbízó szerepel, míg a kutatási intézmény a megbízó Ptk. szerinti párjaként, tehát megbízottként. A megbízási szerződésre utaló elnevezésekhez azonban a kutatási szerződés fennálltát bizonyító – a korábbiakban elemzett – tényezők párosulnak és bár háttérjogszabályként a Ptk. rendelkezései kerülnek megjelölve mint a nem szabályozott kérdések eldöntésére hivatott szabályok, a szövegezés alapján két szerződéstípus is szóba jöhet.⁹⁷ A bírósági gyakorlat következetesen alkalmazza azt az elvet, miszerint a szerződést a tartalma szerint kell megítélni, ezek az egyértelmű elnevezést kerülő megállapodások pedig rendre a kutatási szerződésekre hajaznak.⁹⁸

⁹³ Uo.

⁹⁴ FALUDI GÁBOR: Kutatási szerződés. In: Gárdos Péter-Vékás Lajos (szerk.): Nagykommentár a Polgári Törvénykönyvről szóló 2013. évi V. törvényhez. 6:253.§-hoz írtak 2. pont.

⁹⁵ FUGLINSZKY ÁDÁM-TÓKEY BALÁZS: Szerződési jog-Különös rész. Eötvös Kiadó, Budapest. 2024. 167.p.

⁹⁶ Az Ajánlás 7.3. pontja alapján egyébként mindkét szerződési típus elképzelhető.

⁹⁷ Észak-budai Szent János Centrumkórház: Klinikai vizsgálatok szabályzata. 2023. 7. melléklet.

⁹⁸ EBH2000. 331.

VII.4. A szponzor/CRO és a klinikai vizsgálatot lefolytató intézmény közötti szerződési modellek

A szerződési modellek vizsgálatának előkérdését képezi, hogy CRO bevonása esetén ki lesz a szerződő fél. Az Ajánlás alapvetően ötféle lehetőséget kínál fel ennek a kérdésnek az eldöntésére. Két esetben a szponzor köti a szerződést, egyik esetben a CRO nem szerződő fél, míg a másikban a CRO meghatalmazás alapján fogja azt aláírni a szponzor nevében. Fennáll a lehetőség, hogy mindketten aláíró és szerződő felek, illetve, hogy a CRO ír alá meghatalmazás alapján, illetve lehetőség van arra is, hogy csak a CRO legyen a szerződő fél.⁹⁹

A szerződő fél/felek személye azért fontos mivel ők fogják meghatározni, hogy milyen szerződéses modellt választanak a klinikai vizsgálat lefolytatására. Hazánkban alapvetően két modell terjedt el, így beszélhetünk egyszerűszerződéses, illetve többszerződéses modellekről.

VII.4.1. Az egyszerűszerződéses és a többszerződéses modell

Az egyszerűszerződéses modell keretében a szponzor/CRO kutatási szerződést köt a klinikai vizsgálatot lefolytató intézménnyel és a modell nevéből adódóan mást a kutatási szerződésbe nem fog bevonni. Az elnevezés nem zárja ki, hogy a szponzor és az intézmény között több szerződés is létrejöjjön és azt sem, hogy az intézmény tovább szerződjön, viszont a klinikai vizsgálatban a szponzor a személyzettel nem szerződhet külön. A szponzortól az intézmény a díjazást egy összegben kapja meg, az intézmény pedig további szerződéseket köt a vizsgálatvezetővel és a vizsgálati személyzettel.¹⁰⁰

A többszerződéses modellben ezzel szemben a szponzor szintén szerződik az intézménnyel, de emellett a vizsgálatvezetővel is külön szerződést köt. Ez után a vizsgálatvezetővel egyeztetve, az ő javaslatára a klinikai vizsgálatot lefolytató személyzet tagjaival – vizsgálóorvosokkal, jogászokkal, de gyakran az ápolókkal is – külön szerződések születnek. A díjazás ebben az esetben egyedi megállapodás kérdése és a szponzor minden szerződő félnek egyénileg fizeti meg azt. Akkor is többszerződéses modelről beszélhetünk, amikor a szponzor a személyzettel nem szerződik külön, de a vizsgálatvezetővel igen, és a vizsgálatvezető részére küldi meg a személyzet díjazását is.¹⁰¹

Magyarországon 2023 májusáig teljes szórás volt megfigyelhető a szerződési modellek alkalmazásának tekintetében. Ezen az állapoton a B5/2023. (05.08.) BM utasítás hatályba

⁹⁹ Ua. 7.3.3.

¹⁰⁰ Semmelweis Egyetem: Klinikai kutatások-vizsgálatok szabályzata. 2022. 1.3. pont.

¹⁰¹ 2. melléklet: 1. kérdés.

lépése változtatott, amely az Országos Kórházi Főigazgatóság (továbbiakban: OKFŐ) alá tartozó egészségügyi intézmények számára kötelezővé tette az egyszerűsödéses modellt.¹⁰² Számos intézményre nem vonatkozik viszont a miniszteri utasítás, így például az egyetemekre. Az egyetemek a belső eljárásrendjükben szabályozzák az alkalmazandó szerződési modellt, így például az SZTE a miniszteri rendeletet megelőzve már 2021-ben kötelező tette az egyszerűsödéses modell alkalmazását¹⁰³, míg a Semmelweis Egyetemen a vizsgálatvezető egyezkedhet a szerződéses modellről a szponzorral.¹⁰⁴

VII.4.2. A szerződéses modell kiválasztásának üzleti jogi vonatkozásai

A fentiekben ismertetett szerződéses modellek kettőssége nem csupán jogelméleti szempontból rendelkezik relevanciával, hanem a szerződési modell szabad kiválasztásának komoly üzleti és kutatásszervezési stratégiák húzódtak mögötte. A szerződési modell kiválasztásánál mind a szponzor/CRO, mind pedig a kutatást fogantató intézmény több szempontot figyelembe kellett, hogy vegyen, így az idő- és költséghatékonyságot, átláthatóságot, a vizsgálati személyzet motivációs faktorait, illetve az intézmény érdekeltségét.

Az egyszerűsödéses modell bár első pillantásra túlságosan kötöttnek tűnhet, mégis számos pozitívummal szolgálhat. Elsősorban az iparág szempontjából kiemelten fontos, hogy növeli az átláthatóságot, kifejezetten az anyagiak vonzatában. A modell alkalmazása esetén minden egyes szereplő számára tisztázott a díjazás mértéke, szabad az összehasonlíthatóság, illetve a szerződéskötéshez szükséges idő is rövidebb, hiszen az egyéni egyeztetések sorát mellőzi és az aláírásokra sem kell esetenként heteket várni.

A többszerződéses modell alkalmazása esetén, bár a felek elveszítik azt az időt, amit egyszerűsödéses esetén az egyeztetések és az aláírások idejével megspórolnak, viszont a vizsgálati személyzet sokkal motiváltabb a kutatás lefolytatásában. Ez annak tudható be, hogy egyenként, számukra megfelelő bérezést tudnak kialakítani a szponzorral, akitől szerződésszerűen, késlekedés nélkül kapják meg a díjukat. Abban az esetben ugyanis, ha még az intézményen át kell folynia ezeknek az összegeknek, a belső adminisztrációs folyamatok miatt elképzelhető, hogy azok csak késve, vagy részletekben érkeznek meg. Egy alulfinanszírozott

¹⁰² B5/2023. (05.08.) BM utasítás 3.§ (2) bekezdés.

¹⁰³ 3/2021. (XI. 15.). kancellári utasítás a klinikai vizsgálatok esetében az egyszerűsödéses modell kötelező alkalmazásáról 1.§ (1) bekezdés.

¹⁰⁴ Semmelweis: Klinikai kutatások. 2.1.2.

orvostársadalomban a további, legálisan szerezhető díjak pedig hatalmas motivációs tényezőt jelentenek.¹⁰⁵

A többszerződéses modell hátrányát képezi viszont a gyakorlatban alkalmanként előforduló szponzor általi CRO váltás. Ha a szponzor a klinikai vizsgálat lefolytatása közben más CRO-t bízna meg, akkor többszerződéses modell esetén ez rengeteg szerződésátruházással járna, ami szintén nagyon idő- és költségigényes.¹⁰⁶

Összefoglalva tehát kimondható, hogy bár a szakmában megmutatkozik a szerződéses gyakorlat egységesítésére vonatkozó igény, a modellválasztás ilyen szintű lekorlátozása kontraproduktív hatással bír. Többek szerint az utasítás jelenlegi formájának bevezetése helyett, inkább a korábbi ajánlást kellett volna kötelezővé tenni, mivel az a piaci és szakmai élet igényeit egyaránt képes volt kielégíteni. Ezzel szemben bár miniszteri utasítás az átláthatóság és biztonság elvárásainak maximálisan megfelel, a piaci viszonyoknak viszont egyáltalán nem kedvez. Jelenleg az orvostársadalomban a díjazás kötött volta miatt egyfajta motivációvesztés figyelhető meg, amely az eljárási idők meghosszabbodásához, így a régióban folyó versenyben történő alulmaradáshoz vezethet.¹⁰⁷

VIII. Záró gondolatok és a de lege ferenda javaslatok

Számos jogterület alakulása lehet hatással a CRO-k működésére, így a vonatkozó szabályozás alakításánál is ugyanazt a széles perspektívát szükséges felvenni, mint az elemzésük során. Jelen dolgozat célja ezen gazdasági társaságok kiszervezéssel kapcsolatos működésének komplex elemzése, a hazai üzleti életben való szereplésükkel kapcsolatban felvetülő jogi problémák detektálása, illetve az ezekre történő megoldáskeresés volt. Összességében megállapítható, hogy a CRO-k számára a hazai, illetve az Európai Unió szabályozási rendszer nem teszi lehetővé a teljes gazdasági potenciáljuk kihasználását. Ennek feloldásához kettő javaslattal szolgálnék, illetve egy etikai jellegű szigorítást is fel fogok vázolni.

A piaci szempontból igen hátrányos B5/2023. számú BM utasítás rendelkezéseinek újragondolása véleményem szerint mindenképpen indokolt lenne. Bár számos klinikai vizsgálatokkal foglalkozó szakember az egyszerűsödéses modellt tartja megfelelőbbnek, a szponzorok és CRO-k számára a vizsgálóorvosok motivációvesztése csupán a klinikai

¹⁰⁵ 2. melléklet: 2. kérdés.

¹⁰⁶ 2. melléklet: 4. kérdés.

¹⁰⁷ 2. melléklet: 2. kérdés.

vizsgálatok megkezdésének eltolódásában mutatkozik meg, ez pedig a magyar vizsgálóhelyeket rossz színben tünteti fel. Emellett az eljárásrendre vonatkozó korábbi Ajánlás kötelezővé tétele sem jelentene egyértelmű megoldást, mivel az – akár csak, ha a szerződési forma kérdését tekintjük – túlságosan megengedő. Megfelelő társadalmi egyeztetést követően az átláthatóság, a költséghatékonyság és az időtakarékoság követelményeinek megfelelő eljárási rend kialakítására lenne szükség, amely a szerződési modell kiválasztását a szerződő felek szabad szerződéses akaratára bízva, viszont egyértelműen kiáll a kutatási szerződés, mint szerződési forma mellett.

A toborzásra vonatkozó megszorítások úgy gondolom, hogy szintén túlságosan megkötik a CRO-k kezét. A munkafolyamat kiszervezése az amerikai példák alapján egy működő modellt képez, ráadásul a 35/2005. EüM rendelet szövegéből az *outsourcing* tiltása véleményem szerint nem vezethető le egyértelműen, így az OGYÉI értelmezését is megérné újragondolni. Emellett egy ilyen szinten digitalizált társadalomban nem életszerű, hogy kizárólag a klinikai vizsgálati helyeken elhelyezett szórólapokkal oldaná meg a rendelet a felhívást. A közösségi média korlátozott bevonása mindenképpen indokolt lenne, olyan egészséggel foglalkozó oldalakat is ideértve, amelyeknek célcsoportja nem kizárólag az orvostársadalom, de az esetlegesen érintett betegek is. Ezzel a gyakorlat referálás irányú vízfejűségét jelentősen lehetne csökkenteni, a betegtoborzáshoz szükséges időt pedig a töredékére redukálni.

A korábbiak fényében kiemelném, érdekes volt látnom, hogy míg az uniós és a hazai jogalkotók a reklámozást és – az esetek nagy részében – a részvételért cserébe történő díjazást etikátlannak tartják, addig az *offshore* CRO-kra vonatkozó rendelkezésekkel nem igazán lehet találkozni. Bár a fejlődő országokban gyakran bármilyen gyógyszer eljuttatása már hatalmas segítséget jelenthet, mégis a klinikai vizsgálatokban való részvételre az egyszerű rászorultság mint motivációs tényező nem elfogadott, viszont az 536/2014/EU rendelet is az anyagi befolyásolást emeli ki inkább tiltott tevékenységként, mintsem az alulképzettség vagy az egészségügyi rászorultság kihasználását. Ez utóbbiak az *offshore* CRO-k esetében viszont elég gyakran előfordulnak, így mind a GCP, mind pedig az uniós és a globális szabályozás foglalkozhatna behatóbban a kérdéskörrel. Elképzelhetőnek tartanám, hogy az ilyen célállamokról egy nemzetközi szerződés keretében egy lista legyen vezetve és a potenciális jelentkezőknek a klinikai vizsgálatok természetéről a CRO-nak egy kötelező oktatást kelljen tartaniuk.

Felhasznált források

Irodalomjegyzék

- AbbVie: Clinical Trial Protocol.
<https://www.abbvieclinicaltrials.com/resources/clinical-trial-protocol/>, hozzáférés dátuma: 2024. 05. 16.
- BALCONI, MARGHERITA – LORENZI, VALERIA: The increasing role of contract research organizations in the evolution of biopharmaceutical industry. *African Journal of Business Management*. Vol. 11 (18). 478-490. p.
<https://academicjournals.org/journal/AJBM/article-full-text-pdf/2D897A766065>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 08.
- BRANDT, M. ALLAN: Racism and Research. The Case of the Tuskegee Syphilis Experiment. In: *Tuskegee's Truths: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study 1* (ed.: Reverby, M Susan). 2000. xv-xvi.p.
<https://heinonline.org/HOL/Page?handle=hein.civil/tgthr0001&id=1&collection=civil&index>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 05.
- Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "James Lind." *Encyclopedia Britannica*,
<https://www.britannica.com/biography/James-Lind>., Hozzáférés dátuma: 2024. 03. 23.
- BROGGER-MIKKELSEN et al.: Online Patient Recruitment in Clinical Trials. *Journal of Medical Internet Research*. Vol22. (11). 2020. <https://www.jmir.org/2020/11/e22179/>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 11.
- CHUNG, C. KEVIN: A Guide to Organizing a Multicenter Clinical Trial. *Plastic and reconstructive surgery* vol. 126. (2). 2010. 515-523.p.
https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2010/08000/A_Guide_to_Organizing_a_Multicenter_Clinical_Trial.00021.aspx, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 11.
- Clinical trials-Regulation EU No 536/2014. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-regulation-eu-no-5362014_en, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 05.
- DOROZINSKY, W. DONNA: Sponsor responsibilities. In: *Principles of Good Clinical Practice* (Ed.: McGraw, J. Michael). Pharmaceutical Press. 2010. 79-89.p.
https://books.google.hu/books?hl=hu&lr=&id=VCZieo8U5JAC&oi=fnd&pg=PA77&dq=Dorozinsky,+W.+Donna:+Sponsor+responsibilities.+&ots=f_Ta-mRxtj&sig=VhrSSD2sZtW4Ujw64oo-

[0RpVmtg&redir_esc=y#v=onepage&q=Dorozinsky%2C%20W.%20Donna%3A%20Sponsor%20responsibilities.&f=false](https://uj.jogtar.hu/#doc/db/372/id/A15Y1575.KK/ts/20240101/lr/chain2578), hozzáférés dátuma: 2024. 11. 14.

- DÓSA ÁGNES-HANTI PÉTER-KOVÁCSY ZSOMBOR: Nagykomentár az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvényhez 157.§-hoz írtak 2.pont.
<https://uj.jogtar.hu/#doc/db/372/id/A15Y1575.KK/ts/20240101/lr/chain2578>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 05.
- EASTON, C. JOHN: Foreword. In: Outsourcing Clinical Development. Strategies for working with CROs and Other Partners (Ed.: Winter, E. Jane – Baguley, Jane). 2006. xiv-xv. p.
https://books.google.hu/books?hl=hu&lr=&id=26soDAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=outsourcing+clinical+development&ots=INAP2wMRE3&sig=ikxIo4dsuAMQrLtDkrUqS7H0dzo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 07.
- Egészségvonat: Klinikai vizsgálatok. <https://egeszsegvonat.gov.hu/k/1645-klinikai-vizsgalatok.html>, hozzáférés dátuma: 2024. 06. 08.
- EMA: Clinical Trials Information System. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-information-system>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 11.
- Észak-budai Szent János Centrumkórház: Klinikai vizsgálatok szabályzata. 2023. 7. melléklet. https://www.janoskorhaz.hu/wp-content/uploads/2023/07/64_II_sz_klinikai_vizsgalatok_szabalyzata.pdf, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 15.
- EU clinical trials: All you need to know about transition to CTIS. <https://euclinicaltrials.eu/>, hozzáférés dátuma: 2024. 05. 16.
- FALUDI GÁBOR: Kutatási szerződés. In: Gárdos Péter-Vékás Lajos (szerk.): Nagykomentár a Polgári Törvénykönyvről szóló 2013. évi V. törvényhez.
- FDA: Clinical Trials Step 1: Discovery and Development. <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-1-discovery-and-development>, hozzáférés dátuma: 2024. 06. 08.
- FDA: Clinical Trials Step 3: Clinical Research. <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>, hozzáférés dátuma: 2024. 06. 08.
- FDA: Drug Development Process. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, hozzáférés dátuma: 2024. 06. 08.

- FDA: The Drug Development Process. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>, hozzáférés dátuma: 2024. 05. 16.
- FUGLINSZKY ÁDÁM-TÓKEY BALÁZS: Szerződési jog-Különös rész. Eötvös Kiadó, Budapest. 2024.
- GHOOI, B. RAVINDRA: The Nuremberg Code – A critique. *Perspectives in Clinical Research*. 2 (2). 2011. 72-76.p.7
- GLAUS, E. G. CAMILLE – KLOETI, ANDRINA – VOKINGER, N. KERSTIN: Defining 'therapeutic value' of medicines: a scoping review. 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10748878/>, hozzáférés dátuma: 2024. 10. 06.
- GREENE, A. JEREMY – PODOLSKY, H. SCOTT: Reform, Regulation, Pharmaceuticals – The Kefauver-Harris Amendments at 50. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 367. No. 16. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1210007>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 05.
- HATONEN, JUSSI – ERIKSSON, TAINA: 30+ years of research and practice of outsourcing – Exploring the past and anticipating the future. *Journal of International Management* Vol. 15 (2). 2009. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075425309000209?casa_token=2h_YFmf_rakAAAAA:jLec82TUYWfxaUATu6RUnVcCHznsZrzSXbeOiG3xlv7QfIL6Qjur3CIS7fpHo2xOxc9L6-BgHQ, hozzáférés dátuma: 2024. 07.12.
- HUIJSTEE, VAN MARIETTE – HOMEDES, NARIA: Putting contract research organisations on the radar. *International Psychiatry*. 2012. vol 9. (2) 32-34.p. <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychiatry/article/putting-contract-research-organisations-on-the-radar/C77D012CD5848F9E00109FEC6EF2F0CA>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 07.
- JUNOD, SUZANNE WHITE: FDA and Clinical Drug Trials: A short history. *Update Magazine: Food and Drug Law, Regulation, and Education*. 2008/2.
- KIM, DARIA – HASFORD, JOERG: Redundant trials can be prevented, if the EU clinical trial regulation is applied duly. 2020. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12910-020-00536-9>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 06.

- KRICKOVICS-BÉLI BOGLÁRKA: Az outsourcing előnyei és veszélyei. KPMG Blog. 2019. <https://blog.kpmg.hu/2019/04/az-outsourcing-elonyei-es-veszelyei/>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 07.
- Magyar Helsinki Bizottság: Június 5.: Helsinki Nyilatkozat az embereken végzett orvosi kutatások alapelveiről (1964). https://helsinki.hu/esemeny/junius_5_helsinki_nyilatkozat_az_embereken_vegzett_orvosi_kutatasok_alapelveirol/, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 06.
- Medinstitute: What is a contract research organization (CRO)? <https://medinstitute.com/blog/what-is-a-contract-research-organization-cro/>, hozzáférés dátuma: 2024. 05. 16.
- MIERA, JAKOB: CRO – Contract Research Organization. How Drug Research is Evolving. 2014. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/szeged-ebooks/detail.action?docID=1640301>, hozzáférés dátuma: 2024. 06.18.
- MKVT: Klinikai vizsgálati fázisok. <https://mkvt.hu/betegeknek/mi-a-klinikai-vizsgalat-klinikai-vizsgalati-fazisok>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 09.
- MKVT: Milyen előnyökkel jár a klinikai vizsgálatban való részvétel? <https://mkvt.hu/betegeknek/milyen-elonyokkal-jar-a-klinikai-vizsgalatban-valo-reszvetel>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 12.
- MOLLOY, SÍLE-HENLEY, PATRICIA: Monitoring clinical trials: A practical guide. Tropical Medicine & International Health Vol. 21. (12) 1602-1611.p. https://openaccess.sgul.ac.uk/id/eprint/108267/1/Molloy_et_al-2016-Tropical_Medicine_%26_International_Health.pdf, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 13.
- NYISZLI MIKLÓS: Dr. Mengele boncolóorvosa voltam az auschwitz-i krematóriumban. Magvető Kiadó. Budapest. 2014.
- Parexel: Information for healthy volunteers. <https://www.parexel.com/participate/healthy-volunteers>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 07.
- RANSON, PAUL: The contract. In Outsourcing Clinical Development. In: Outsourcing Clinical Development. Strategies for working with CROs and Other Partners (Ed.: Winter, E. Jane – Baguley, Jane). 2006. 105-123.p.
- RP-CRO: Clinical Trial Start-up Services. <https://rp-cro.com/services/study-start-up>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 11.

- Semmelweis Egyetem: Klinikai kutatások-vizsgálatok szabályzata. 2022. 1.3. pont. https://semmelweis.hu/jogigfoig/files/2022/08/56_2022_melleklet_Klinikai-kutatasok-vizsgalatok-szabalyzata.pdf, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 15.
- Semmelweis: Előszűrés klinikai vizsgálatokhoz (minta). <https://semmelweis.hu/varosmajor/gyogyitas/klinikai-vizsgalatok/eloszures-klinikai-vizsgalatokhoz/>, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 13.
- ThermoFisher Scientific: What is a CRO? <https://www.ppd.com/what-is-a-cro/>, hozzáférés dátuma: 2024. 05. 15.
- THOMIS, JEFF – DESAI, SMITA: Outsourcing strategies. In: Outsourcing Clinical Development. Strategies for working with CROs and Other Partners (Ed.: Winter, E. Jane – Baguley, Jane). 2006. 1-29.p.
- VARAWALLA, NERMEEN: Risk Management. In: Outsourcing Clinical Development. Strategies for working with CROs and Other Partners (Ed.: Winter, E. Jane – Baguley, Jane). 2006. 65-77.p.
- WHITAKER, SAM: Mural Health Launches Next-Generation Participant Payment & Engagement Platform. <https://www.muralhealth.com/blog/mural-health-company-launch>, hozzáférés dátuma: 2024. 05. 16.
- WHITE, E. ALLEN: Thalidomide and the FDA: Authority overstepped or legitimate safety measures? 2001. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=294563, letöltés dátuma: 2024. 05. 15. 8-11.p.

Hivatkozott jogszabályok, hatósági kiadványok

- 3/2021. (XI. 15.) kancellári utasítás a klinikai vizsgálatok esetében az egyszerűsödéses modell kötelező alkalmazásáról
- 333/2023. (VII. 20.) Korm. rendelet a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központról
- 35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról
- A munka törvénykönyvéről szóló 2012. évi I. törvény
- A Polgári Törvénykönyvről szóló 2013. évi V. törvény
- Állami Egészségügyi Ellátó Központ: A klinikai vizsgálatok intézményi szervezésére vonatkozó ajánlás. 2019.

https://okfo.gov.hu/pfile/file?path=/Szakmai_informaciok/Klinikai_vizsgalatok/Ajanlas_20190130.pdf, hozzáférés dátuma: 2024. 05. 16.

- Az Egészségügyi Tudományos Tanácsról szóló 28/2014. (IV.10.) EMMI rendelet
- Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény
- Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény
- Az Európai Parlament és a 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
- Az Európai Parlament és a Tanács 2016. április 27-i (eu) 2016/679 rendelete a természetes személyeknek a személyes adatok kezelése tekintetében történő védelméről és az ilyen adatok szabad áramlásáról, valamint a 95/46/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről (általános adatvédelmi rendelet)
- Az Európai Parlament és a Tanács 536/2014/EU rendelete (2014. április 16.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek klinikai vizsgálatairól és a 2001/20/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről
- B5/2023. (05.08.) BM utasítás
- EBH2000. 331.
- Emberi Jogok Egyetemes Nyilatkozata (1948)
- Emberi Jogok Európai Egyezménye (1950)
- Európai Unió Alapjogi Chartája (2000)
- Good Clinical Practice (GCP), <https://semmelweis.hu/klinikai-vizsgalatok/files/2021/12/Helyes-klinikai-gyakorlat-GCP.pdf>, letöltés dátuma: 2024. 05. 15.
- OGYÉI: Kérdések és válaszok 1.2 toborzás cím 3. kérdés. Frissítve: 2024. 05. 27. https://ogyei.gov.hu/kerdesek_es_valaszok_klinika, hozzáférés dátuma: 2024. 11. 13
- US Federal Food, Drug, and Cosmetics Act of 1938
- WHO: WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341188>, hozzáférés dátuma: 2024. 10. 07.

Mellékletek

1. Melléklet: Interjú „A” interjúalannyal – átirat

Interjúalany: „A” interjúalany, klinikai vizsgálatokat lefolytató kutatóorvos

1. Kérdés: A betegek hol helyezkednek el a szerződéses modellben?

A betegekkel nem kötünk szerződést, nem is kapnak javadalmazást, kivéve, ha fázis 1. vizsgálat van és egészséges önkéntes vállalja, hogy részt vesz. Az összes többi fázisban nem lehet ilyennel ösztönözni a betegeket, hiszen az etikailag nem lenne megfelelő, esetleg költségtérítéseket lehet számukra fizetni (pl: utazási).

A beteg tulajdonképpen úgy kerül be a vizsgálatba, hogy a betegtájékoztatót aláírja. Bármikor önként ki is léphet belőle, viszont az élettani hatásai a gyors abbahagyásnak lehetnek. Ebben az esetben a tájékoztatáson kívül a kezelőorvos nem tud többet tenni. A kezelőorvos felelőssége továbbá a beteg belátási képességének felmérése, tehát, hogy egyáltalán képes-e felfogni a vizsgálat mivoltját, azzal kapcsolatos kötelezettségeit.

2. Kérdés: Az 536/2014/EU rendelettel változott a klinikai vizsgálat fogalma. A gyakorlatban ez jelentett bármilyen változást?

A klinikai kutatás, illetve a klinikai vizsgálat fogalma szétvált, a klinikai vizsgálat már egy szűkebb, speciálisabb kört ölel fel. A klinikai vizsgálatok gyakorlati lebonyolítása során a változás nem igazán volt érzékelhető, azonban az engedélyeztetési eljárás során annál inkább. Korábban általános fogalomként az orvostudományi kutatást használtuk, amely a teljesen általános, tulajdonképpen bármilyen kutatást jelentett, amelyet emberen végeztünk és azon belül volt a klinikai vizsgálat, amely gyógyszer hatásainak feltérképezésére irányult.

Tulajdonképpen ez utóbbi lett klinikai kutatásra fordítva az 536/2014/EU rendeletben, egyébként én ezzel a fordítással nem igazán vagyok megelégedve. Maga az irányelv csak 2022-ben lépett hatályba, több fogalmat még a mai napig sem szoktunk meg.

A klinikai vizsgálatok engedélyezésében adódnak markánsabb változások, a beavatkozások mértékét nehéz meghatározni előre, ennek pedig függvénye, hogy milyen engedélyeztetést kell megindítani.

3. Kérdés: Találkoztam egy amerikai példával, ahol a klinikai vizsgálatokhoz a CRO végzi a jelentkezők toborzását mobil applikáción keresztül. Hazánkban elképzelhető lenne hasonló jellegű megoldás? Jelenleg hogyan működik a toborzás?

Az ilyen jellegű toborzást nem igazán tartom lehetségesnek. Egyrészt adatvédelmi szempontokból a GDPR igen szigorú rendelkezései nem tennék lehetővé, másrészt a hazai egészségügyi adatokra vonatkozó jogszabályi környezet, illetve a toborzásra vonatkozó szabályozások sem szolgáltatnak ennek megfelelő táptalajt. Ez természetesen a betegek számára nagyobb védelmet biztosít, illetve bizonyos kockázatokat a kutató intézet, illetve a szponzor és a CRO irányába is kizár, viszont nem lenne rossz, ha ilyen jellegű toborzást is lehetne alkalmazni.

Jelenleg a toborzás legelterjedtebb formája a referálás. Ez alatt azt értjük amikor az egyik kutatóorvos a bizonyos kondícióban lévő betegét ajánlja be egy másik kutatóorvos klinikai vizsgálatába. Emellett már találkoztam olyan internetes hirdetésekkel, amelyek e-mail cím és telefonszám megadása után, adott klinikai vizsgálat lefolytatásához irányítanak át az orvosokhoz betegeket. Az ilyen vizsgálatra jelentkezésre történő felhívások esetén általában túl sokan jelentkeznek vélt vagy nem megfelelő típusú betegségekkel. Túl sokan jönnek a toborzásra és nem felelnek meg a kritériumoknak. A társadalomban nem túl nagy a természettudományos iskolázottság mértéke, az orvosi leletek bemutatása pedig adatvédelmi problémákat vetne fel. Így végső soron túlságosan költséges és időigényesen lenne egy ilyen hirdetésből érkező jelentkezők kiválasztása.

A legmegbízhatóbb módszer jelenleg, ha a saját beteganyagából választja be a vizsgálóorvos a klinikai vizsgálatban résztvevő betegeket, illetve a szakorvosok egymásnak történő referálása.

2. Melléklet: Interjú „B” interjúalannyal – átirat

Interjúalany: „B” interjúalany, klinikai kutatásokkal foglalkozó ügyvéd

1. Kérdés: Egy klinikai vizsgálat során hogyan néz ki általában a szerződéses struktúra?

Azzal kezdeném, hogy a magyar jogi terminológiába helytelenül megbízóként fordították a szponzorokat. A szponzor, aki pénzügyileg finanszírozza a klinikai vizsgálatot, téves útra vihet a megbízó elnevezés, hiszen valójában a klinikai vizsgálatok kutatási szerződések alapján folynak le, azon belül is kutatási szerződések formájában. A szponzor és a CRO közötti szerződésben szokásos elem egy olyan klauzula, amelyben kimondják, hogy független feleknek tekintik egymást, nem megbízónak, illetve megbízottnak.

Vállalkozási szerződés révén felvetődhet a kérdés, hogy hol itt az eredmény? A vizsgálati gyógyszer ugyanis nem biztos, hogy hatásos lesz. A szerződés eredménye itt a hiteles és objektív adat lesz, az adatátadással tudják teljesíteni a szerződést. Fontos, hogy a negatív tartalmú adat is adat, az objektivitás és a hitelesség számít.

A szerződéses struktúrát tekintve fontos előre bocsátani, hogy 2023 májusától jelentősen megváltozott a hazai szerződési gyakorlat. Ekkor jött ki a B5/2023. (05.08.) BM utasítás, amely alapján a legtöbb egészségügyi intézmény számára a klinikai vizsgálatok lefolytatására az úgynevezett egyszerűszerződéses modell került kötelezően előírásra. Korábban a gyakorlat teljes mértékben megosztott volt. Egyszerűszerződéses modell keretében a szponzor/CRO szerződött a kutatási intézménnyel és az intézmény megbízási szerződéseket köt a saját vizsgálati csapatával. A díjazás egésze az intézményhez kerül és ő fizeti ki az egészségügyi dolgozókat. Itt is elképzelhető az, hogy az intézmény nem tud minden feladatot ő maga ellátni, külső szolgáltatóval ilyenkor is szerződhet a szponzor/CRO diagnosztikai feladatok ellátására.

A másik a többszerződéses modell, ilyenkor a szponzor/CRO külön szerződik a vizsgálati személyzettel, az pedig, hogy pontosan kivel szerződnek, a klinikai vizsgálat „főszereplőjétől” a vizsgálatvezetőtől függ. Ők tipikusan az intézmény főorvosai, a szponzor/CRO foglalkoztatásában nem állhat, mivel nekik nincsen engedélyük egészségügyi szolgáltatás végzésére. A többszerződéses modellben biztosan kell lennie egy intézményi és egy

vizsgálatvezetői szerződésnek. A további, stábbal kötött szerződések a vizsgálatvezető döntése szerint alakulnak.

Magyarország állami és intézményrendszere 2023 előtt teljes szórást mutatott a modell szempontjából, a magánegészségügyi szolgáltatók általában az egyszerűszerződéses modellt preferálták.

2. Miért fontos, hogy melyik szerződéses modellt választja a szponzor/CRO?

Az idő pénz mondás ebben az ágazatban hatványozottan igaz, a klinikai vizsgálat megindítását minél hamarabb el kell érni, innentől lehet beteget bevonni. Ennek két feltétele van: legyen az adott vizsgálati helyre kiterjedő vizsgálati engedély, illetve a vizsgálóhellyel legyen meg a szerződés. Átlagosan az engedély megszerzésétől ez 6 hónapot jelent, ez pedig nagyon fájó ennek az időérzékeny szakmának.

Az egész iparág számára a kiszámíthatóság a fontos, de minden kórház más követelményrendszert alkalmaz, ha lenne egy egységes követelményrendszer, akkor a szponzorok tudnának ennek megfelelő mintaszerződéseket küldeni, ez pedig a folyamat felgyorsulását jelentené, tehát vonzóbbá válna hazánk ebből a szempontból. Az ajánlás előnye az volt, hogy az egész szakma egyetértett vele, viszont hátrányát képezte, hogy ajánlás révén nem volt kötelező. A szakma szempontjából vannak olyan hangok, amelyek szerint csak ezt az ajánlást kellene kötelezően bevezetni.

A miniszteri utasítás ezt a rendszert borította fel, de az OKFŐ alá nem tartoznak pl az egyetemek, tehát ez nem minden kutatócsoportra vonatkozik, viszont az állami kórházak közül mindre. A debreceni, szegedi és pécsi egyetem szintén egyszerűszerződéses modellben működik, míg a Semmelweisen van lehetőség mindkét modellre, ez a vizsgálatvezető döntése, ott szinte kizárólag a többszerződéseset választják.

Én azt gondolom, hogy az egyszerűszerződéses modell jobban áttekinthető, jogi szempontból sokkal jobban összefoghatók a jogviszonyok. A többszerződéses modell mellett inkább üzleti érvek szólnak, egy alulfizetett orvostársadalomban a klinikai vizsgálatokban való részvétel legális pluszjövedelmet jelent. A díjazást pedig nem mindegy, hogy egyből vagy viszonylag gyorsan megkapja az orvos a szponzortól/CRO-tól vagy a kórházon keresztül – különböző adminisztratív folyamatok miatt – lassabban kapja meg. Az iparág szempontjából ez azért fontos mert a közreműködők motivációvesztéséhez vezethet.

A modell a klinikai vizsgálat beindítását is hátráltatja, a környező országokban gyorsabb a procedúra, az utasítás óta nekünk rosszabbak az adataink, ez pedig mind az orvosok, mind pedig a betegek számára kedvezőtlen. A Közép-Európai régióban pedig számos versenytárs rendelkezik kedvezőbb időekkel. A jelenlegi szabályozás nem a versenyképességet, hanem az átláthatóságot tekintette szem előtt.

3. Kérdés: A klinikai vizsgálat lefolytatása során a CRO-k milyen monitorozási feladatokat végeznek?

A monitorozás célja egy minőség-ellenőrzés, a jogszabályoknak történő megfelelés, az orvosszakmai problémák vizsgálata a fő szempont. A főbb adatvédelmi kérdések nem a monitoring csapat feladata, az egyéni betegadatlapok (CRF-ek) és a betegkérdőívek helyes kitöltése, a forrásdokumentáció és a vizsgálati dokumentáció összehasonlítása.

4. Kérdés: Milyen elemei vannak a szponzor és a CRO közötti szerződésnek?

Alapvetően ezek globális szinten kötődnek, többnyire pályáztatási rendszeren keresztül. A szponzor tesz egy felhívást a CRO-k pedig ajánlatokat tehetnek. Általában egy CRO-val szerződnek, de az is előfordulhat, hogy többel, viszont ez nem igazán szokott gördülékenyen működni. Akkor hatékony a klinikai vizsgálat ha egy CRO viszi végig az egész vizsgálatot, leggyakrabban ezt a szponzor is belátja és átvált egy CRO-ra, ez vagy úgy történik, hogy a meglévő kettőből választ vagy pedig egy teljesen új, harmadikkal szerződik.

Számos szerződésátruházással is járhat, ha például a CRO szerződött a vizsgálóhelyekkel, akkor ezt minden vizsgálóhely esetében meg kell tenni, többszerződéses modell esetében pedig az összes szerződő féllel. A szerződés legfontosabb elemei a szponzor részéről: a titoktartás, a szellemi alkotások felhasználási jogának átszállása. Ezek standard elemek, nem egyeztetés kérdése, a határidők és a vizsgálati helyszínek száma viszont gyakran egyeztetés kérdése. Ezekhez gyakran kötbér is társul, bizonyos idő alatt meghatározott vizsgálóhelyet be kell indítani.