

A Klinikai Farmakológia Szakvizsga modernizálása, egységes kétségiszintek és vizsgakövetelmények

A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Vezetőségének állásfoglalása az Oktatási Bizottság javaslata alapján: 2015.03.31.

Módosítva a 2015. (VI. 30.) EMMI rendelethez alapján: 2016. 07.02.

A javaslatot összeállította a MFT Vezetőségi ülésének határozata alapján:

Dr. Kerpel-Fronius Sándor, egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, az MFT Oktatási Bizottságának Vezetője

Vizsgatételeket összeállították: Dr. Kerpel-Fronius Sándor és Dr. Borvendég János, egyetemi tanár, a KFEB alelnöke

Tartalom:

- Javaslat célja
- KF szakvizsga kimeneteli követelményei
- Szakvizsga tételek
- Módosítási javaslat a KF szakvizsga rendelethez
- Javaslat a Szakvizsgáztató bizottságokra

Javaslat célja: a hazai gyakorlatban a KF szakorvos kiemelt, nevesített feladata a klinikai gyógyszerfejlesztés. Az érvényben lévő rendeletek szerint fázis I humán gyógyszervizsgálatokat kizárólag klinikai farmakológiai szakvizsgával rendelkező orvos végezhet. A tananyag tételeinek összeállítása elsősorban e feladatok elvégzéséhez szükséges ismereteket veszi számításba. Ezen ismeretek azonban alapot szolgáltatnak a gyógyszeralkalmazással kapcsolatos egyéb szakértői tevékenységek ellátására is.

Az összeállítás témákat sorol fel, melyek ismerete alapvetően szükséges a szakorvosok számára. Ezért javasoljuk ezek vizsgatételként történő országosan egységes felhasználását a szakvizsgáztatás során. Számos téma elsajátítható a rendelkezésre álló előírások áttanulmányozása alapján. A szakvizsga felkészítő tanfolyamok programját az egyetemek saját belátásuk szerint állítják össze.

A szakvizsga felkészítés kimeneteli követelményei:

A klinikai farmakológiai szakorvosnak a felkészülés eredményeként

- ismernie kell az innovatív kémiai és biológiai gyógyszerek nem-klinikai és klinikai fejlesztésének elveit, illetve általános stratégiáját
- ismernie kell a követő generikus, illetve biohasonló gyógyszerek nem-klinikai és klinikai fejlesztésének elveit, illetve általános stratégiáját
- képesnek kell lennie arra, hogy részt vegyen humán fázis I, II és III gyógyszervizsgálati terv és ahhoz csatlakozó adatlap megtervezésében, továbbá, hogy elvégezze a vizsgálati eredmények összefoglaló szakmai elemzését és azokat a vizsgálati jelentésben összefoglalja.
- képesnek kell lennie humán fázis I, II és III gyógyszer vizsgálatok lebonyolítását a vizsgálohelyen megszervezni és elvégezni¹
- ismernie és tudnia kell alkalmazni a humán gyógyszer vizsgálatokra vonatkozó nemzetközi szabályokat, illetve az ezeknek megfelelő hazai rendeleteket
- ismernie és tudnia kell alkalmazni a GCP etikai elveit és előírásait
- ismernie kell a gyógyszer mellékhatások osztályozásának és értékelésének szakmai tudományos elveit, továbbá a farmakovigilancia szervezetének és működésének elveit. Tudnia kell alkalmazni nem-kívánatos események jelentésére vonatkozó szabályokat.

Szakvizsga tételek

Nem-klinikai és klinikai gyógyszerfejlesztés stratégiája

- Kémiai és biológiai gyógyszerek, fejlett terápiás készítmények
- Gyógyszer kutatás és fejlesztés általános elvei és stratégiája
- Transzlációs medicina elvei és jelentősége a gyógyszerfejlesztés folyamatában
- In vitro és in vivo farmakológiai vizsgálatok általános elvei és jelentőségük a gyógyszer kutatás és fejlesztés során
- Biomarkerek és jelentőségük a gyógyszerkutatás, fejlesztés és alkalmazás során
- Farmakodinámiás mérések elve, értékelésük és jelentőségük a gyógyszerkutatás, fejlesztés és alkalmazás során
- Farmamkoinetikai alapismeretek és jelentőségük a gyógyszerkutatás, fejlesztés és alkalmazás során (ADME, AUC, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, elimináció útja, ismételt adagolás, kumuláció, steady state plazmaszint, stb)
- Biofarmáciai alapismeretek, jelentőségük a gyógyszerkutatásban, fejlesztésben és a klinikai alkalmazásban
- Toxikológiai vizsgálatok elvei és felépítése, biztonsági toxikológiai vizsgálatok. A toxicitási adatok összefoglaló értékelése és extrapolálása a humán gyógyszervizsgálatok és alkalmazás számára
- Mutagenitási, genotoxicitási, embriotoxicitási vizsgálatok és jelentőségük
- Fázis 0 és fázis I humán tolerancia vizsgálatok elvei, felépítésük. A kezdő dózis megállapítása normál és nagy kockázatú vegyületek esetén.
- Fázis II humán vizsgálatok elve, felépítése. és jelentősége a gyógyszerfejlesztés folyamatában. Proof of Concept kritériumai, vagyis a gyógyszer fejlesztésével kapcsolatos elképzelés bizonyításának vagy elvetésének lehetséges időpontja és jelentősége a gyógyszer fejlesztés során
- Fázis III humán vizsgálatok elve, felépítése. és jelentősége a gyógyszerfejlesztés folyamatában. A gyógyszer hatékonyságának és biztonságának összehasonlító vizsgálata. Különböző vizsgálati elrendezések.
- Követő gyógyszerek fejlesztése. EMA irányelvei. Generikus gyógyszerek fejlesztése, bioekvivalencia vizsgálat elvei és gyakorlata. Biopharmaceutical Classification System (BCS) jelentősége a generikus gyógyszerek engedélyezésben
- Követő gyógyszerek fejlesztése. EMA irányelvei. Biohasonló gyógyszerek fejlesztésének elvei és gyakorlata. Immunogenitási vizsgálatok és jelentőségük a klinikai gyakorlatba.
- Fejlett terápiás készítmények fejlesztésének elvei
- Gyógyszer és orvostechikai eszközök közös fejlesztésének elvei

Klinikai gyógyszervizsgálatok szervezése és lebonyolítása.

- Investigators' Brochure tartalma, felépítése és jelentősége a klinikai gyógyszervizsgáló számára.
- Vizsgálati terv (protocoll) tartalma, felépítése és jelentősége a klinikai gyógyszervizsgáló számára.
- Az adatlap felépítése és szerkesztésének elvei és jelentősége a klinikai gyógyszervizsgáló számára.
- A vizsgálattal kapcsolatos legfontosabb adminisztratív teendők. Vizsgálóhelyi szabvány műveleti előírások (SOP) készítése. A Master File tartalma. A „ source” dokumentáció fogalma. Elszámolás a felhasznált vizsgálati gyógyszerekkel.
- Kapcsolattartás rendszerének kiépítése az etikai bizottsággal, a szponzorral és a monitorral a vizsgálat során. Felkészülés monitoring vizitre, auditra, illetve a hatósági inspekcióra. A vizsgálat lezárása.
- Cardio-vasculáris rendszerre ható gyógyszerek EMA által javasolt klinikai fejlesztési elvei
- Antidiabetikumok EMA által javasolt klinikai fejlesztési elvei
- Fájdalomcsillapítók és krónikus gyulladásható szerek EMA által javasolt klinikai fejlesztési elvei
- Onkológiai gyógyszerek EMA által javasolt klinikai fejlesztési elvei
- Antibiotikumok és antivirális gyógyszerek EMA által javasolt klinikai fejlesztési elvei

Gyógyszer biztonság

- Gyógyszer okozta mellékhatások észlelése, osztályozása, elsődleges értékelése és jelentése a gyógyszer vizsgálatok során
- Gyógyszer okozta mellékhatások észlelése, osztályozása, elsődleges értékelése és jelentése a gyógyszer vizsgálatok során
- A klinikai alkalmazás során észlelt nem-kívánatos gyógyszer hatások spontán jelentése.
- Gyógyszerek együttes adagolásának általános klinikai farmakológiai elvei, nem-kívánt hatásai
- A farmakovigilancia fogalma, jelentősége, módszerei, nemzetközi szervezete
- A gyógyszer dokumentációt kiegészítő, EMA által elrendelt vizsgálatok indokai és jelentősége a gyógyszeralkalmazás számára: PASS=Post Authorisation Safety Study; PAES=Post Authorisation Efficacy Study

A klinikai gyógyszervizsgálatok szabályozása és etikai elvei. A harmonizált Good Clinical Practice

(ICH-GCP) felépítése és jelentősége

- A gyógyszerek forgalombahozatali engedélyezésének általános elvei az EU-ban: centrális és nemzeti forgalombahozatali engedélyezés, nemzeti hatóságok együttműködése, nemzeti álláspontok egyeztetése
- A klinikai vizsgálatok etikai elvei. A Helsinki Nyilatkozat
- A GCP elvei, felépítése és útmutatásai
- Etikai bizottságok szervezete, feladatai és működésük
- Vizsgálati alanyok toborzásának etikai elvei
- A beteg tájékoztatása. A Beleegyező Nyilatkozat tartalma, érvényes adásának etikai feltételei. M 4
- Tájékoztatás és Beleegyező Nyilatkozat kérése genetikai vizsgálatok esetén
- A vizsgált alanyok személyiségének etikai védelme a gyógyszer vizsgálatok folyamán
- Vulnerábilis, korlátozottan cselekvőképes, vagy cselekvőképtelen betegek bevonása klinikai vizsgálatokba. Beszűkült szellemi funkciójú, de cselekvőképességükben nem korlátozott öregek bevonása klinikai vizsgálatokba
- Gyermekeken végzett klinikai gyógyszervizsgálatok etikai és módszertani problémái
- A vizsgálatokban résztvevők anyagi kompenzációjának feltételei. Klinikai gyógyszervizsgálatok alanyainak biztosítása

KF szakvizsga felkészülésre vonatkozó jelenleg érvényben lévő hazai rendeletek.

22/2012. (IX. 14.) EMMI rendelet az egészségügyi felsőfokú szakirányú szakképesítés megszerzéséről

2012.09.16

2013.01.02

1. melléklet a 22/2012. (IX. 14.) EMMI rendelethez

Szakorvosi ráépített szakképesítések

29. Klinikai farmakológia bármely alap szakképesítés (36-72) +25 hó

3. melléklet a 22/2012. (IX. 14.) EMMI rendelethez

Szakorvosi ráépített szakképzési programok

20. KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

1. Képzés belépési feltétele: szakvizsga bármely alap szakképesítésből

2. Képzési idő: 63-97 hó: 38-72 hó alapképzés + 25 hó ráépített képzés

3. **Képzési program: (Módosítva 4. melléklet a 34/2015. (VI. 30.) EMMI rendelethez alapján)**

a) 2 hó gyakorlat klinikai fázis I. gyógyszervizsgálatok végzésére kijelölt klinikai farmakológiai ellátó helyen

- b) 22 hó gyakorlat klinikán, kórházban működő vizsgálóhelyen (humán fázis II., III. és IV vizsgálatok)
 - c) egyetemi akkreditált GCP tanfolyam elvégzése
 - d) Minimálisan 4 napos szakvizsga felkészítő tanfolyam. A kontakt-oktatást egészítik ki az oktatók által kijelölt, az interneten elérhető EMA útmutatók, irányelvek, valamint a hazai vonatkozású jogi szabályozás személyes felkészülés keretében történő elsajátítása. Az oktató egyetemeken ennél hosszabb tanfolyamok elvégzését saját hatáskörükben javasolhatják.
- 4.) Szakvizsgára bocsátás egyéb feltételei

KF szakgyakorlati képzés

122/2009. (VI. 12.) Korm. Rendelet az egészségügyi felsőfokú szakirányú szakképzési rendszerről megfelelő szakképző helyé minősített egészségügyi szolgáltatót jelöl meg a szakképzés helyének.

- Fázis I: A Minisztérium képviselőivel 2013 decemberében történt egyeztetés alapján a fázis I vizsgálatokra az OGYÉI által akkreditált vizsgálóhelyek szakképző helyé való nyilvánítását kérni kell a regionálisan illetékes egyetemektől.
- 22 hó gyakorlatot **klinikán, kórházban** működő vizsgálóhelyen (humán fázis II., III. és IV.) kell eltölteni. A fenti egyeztetés alapján a **16/2010. (IV. 15.) az egészségügyi felsőfokú szakirányú szakmai képzés részletes szabályairól szóló EüM rendelet** az alábbiak szerint módosult:
 - 7/A. §²⁰(1) A klinikai farmakológia ráépített szakorvosi szakképzés tekintetében a klinikai vizsgálatok lefolytatására az egészségügyi államigazgatási szerv által kijelölt klinikai gyógyszervizsgálatokat végző egészségügyi szolgáltató a 7. §-ban foglalt minősítési eljárás lefolytatása nélkül is akkreditált szakképző helynek minősül.
 - (2) Az egészségügyi államigazgatási szerv az általa a klinikai gyógyszervizsgálatok lefolytatására kijelölt egészségügyi szolgáltatókról a kijelöléstől számított 8 napon belül értesíti az EEKH-t.

A **klinikai farmakológiai gyakorlat** kívánalma a vizsgálatokban való részvétel és a vizsgálatokkal kapcsolatos szakmai konzultáció, melyek pontos menetét és tematikáját a gyakorlati oktatást nyújtó intézet vezetője személyes egyeztetés alapján határoz meg.

A gyakorlati munka elvégzésének igazolása szükséges.

- A gyakorlati program tételes elvégzését azoknak az intézeteknek a vezetője igazolja, ahol a gyakorlatot a jelölt végezte.
- A fázis I-IV klinikai gyakorlati munka igazolása vizsgálatonként történik, elsősorban a GCP vizsgálati jegyzőkönyvben felvett vizsgáló névsor alapján. Ennek hiányában elfogadható a hazai vagy intézeti vizsgálatvezető orvosának igazolása. A vizsgálatokat egyenként fel kell sorolni, cím, vizsgálat száma, vizsgálati részvétel kezdeti és befejezési időpontjai, valamint az intézeti név megjelölésével.
- Amennyiben a választott vizsgálóhelyen az adott időpontban nem folyik vizsgálat, akkor a vizsgálóhelyen eltöltött idő sem számítható be. Ilyen esetben újabb vizsgálóhely választása, vagy a gyakorlati idő megszakítása javasolt a vizsgálat megkezdéséig. A vizsgálóhely megválasztását, illetve módosítását rugalmasan szükséges kezelni a vizsgálatok ütemezésével összhangban.

KF elméleti képzés

A gyakorlati és elméleti képzés célja olyan klinikai farmakológusok képzése, akik szakmailag kezelni képesek a preklinikai és klinikai farmakológiai vizsgálatok közötti átmenetet, gyakorlati jártassággal rendelkeznek a klinikai vizsgálatok elvégzésében és ismerik a humán gyógyszer vizsgálatokkal kapcsolatos jogi és etikai kérdéseket. Végeredményben a cél az, hogy a klinikai farmakológus szakvizsgával rendelkező kollégák megfeleljenek a nemzetközileg elfogadott klinikai farmakológiai szakmai követelményeknek. (Clinical Pharmacology in Health Care, Teaching and Research. WHO,

IUPHAR, CIOMS, 2012; For WHO, L Rago; for CIOMS, G Sjolin-Forsberg; for IUPHAR, M Orme, F Sjöqvist and D Birkett)

Az oktató egyetemek saját döntésük alapján szabályozzák a kontakt-oktatási napok számát és határozzák meg az otthon elsajátítandó anyag kijelölését. Az oktatási program összeállításakor szükséges biztosítani a közösen elfogadott vizsgakérdésekre történő kielégítő felkészülést. Hasonlóképpen saját hatáskörben szabályozzák az oktató egyetemek a GCP kurzus elvégzésének kötelezettségét a szakvizsga letételéhez. (A GCP elveinek oktatása történhet a szakvizsgai oktatási program keretében. Eben az esetben a KF szakvizsga elfogadható a GCP tanfolyami vizsga kötelezettség teljesítéseként.)

Javaslat a Szakvizsgáztató bizottságokra

A MFT Vezetősége javasolja, hogy a KF szakvizsgáztatás során a vizsgabizottságban több egyetem képviselője vegyen részt az egységes szakmai színvonal biztosítása végett