



Ghidul de bune practici și responsabilitățile sponsorilor farma în conducerea studiilor clinice

Orice studiu clinic presupune lucrul într-o echipă formată din sponsorul farma sau biotech, investigator, monitor, laborator, autoritățile de reglementare etc. Responsabilitățile acestora sunt foarte bine definite în GCP (Good Clinical Practice, Ghidul de bună practică clinică), după care se conduc toate proiectele de cercetare clinică. Astăzi vorbim despre rolurile sponsorului farma.



Dr. Cristina Florescu Moraid
Director General Avantyo –
Institute of Clinical Research

Ce este GCP și de unde a apărut?

După ce lumea medicală a fost zguduită de evenimente tragice, cu consecințe grave asupra pacienților, cu pierderi importante de vieți, s-a ajuns la concluzia că toate cercetările clinice pe subiecți umani trebuie să fie foarte atent observate și controlate, desfășurându-se conform codului GCP. Cum s-a ajuns aici? Să trecem prin evenimentele marcante.

În 1937 are loc una din cele mai mari otrăviri în masă din secolul XX (1), apărută după introducerea sulfanilamidei, primul medicament antimicrobian. Diluantul folosit în preparare, dietilen glycol, ucide 106 pacienți, o treime fiind copii (n.r.: *The Elixir Tragedy*).

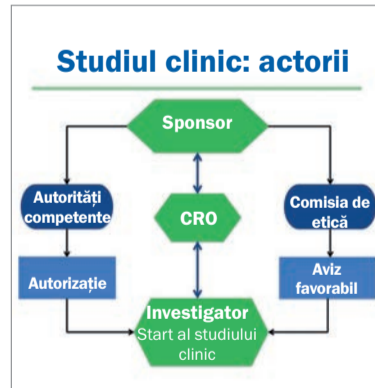
În 25 iunie 1938, agenția FDA (*Food and Drug Agency, USA*), operațională ca agenție de reglementare încă din 1930, emite documentul „*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*” (2) care o autorizează să efectueze inspecții la nivelul producătorilor de medicamente. După experimentele monstruoase efectuate în lagărele de concentrație din Germania în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, „*The Nuremberg Code (from Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, October 1946-April 1949, Washington, D.C.)*” explică modul în care sunt permise experimentele realizate pe subiecți umani. Drept urmare, în 1948 apare Declarația Universală a Drepturilor Omului, iar în 1950 are loc *The European Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms*.

O altă tragedie produce Thalidomida (3), medicament cu efect sedativ folosit și în tratamentul mielomului multiplu. Între anii 1950 și 1960, peste 10.000 de copii din întreaga lume se nasc cu malformații congenitale (fără membre, cu coloana vertebrală contorsionată, cu surditate sau cecitate), după ce mamele lor au folosit Thalidomida ca antiemetic împotriva stărilor de greață din primul trimestru de sarcină. Are loc cel mai

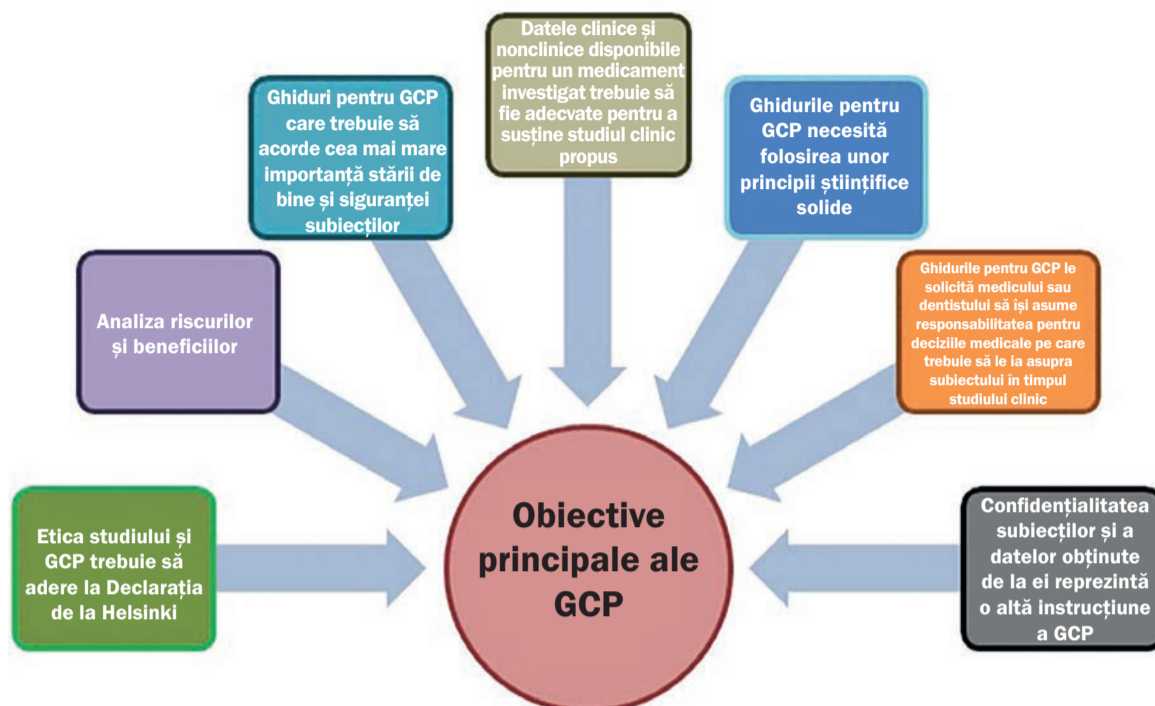
mare scandal internațional din industria farmaceutică de după cel de-al Doilea Război Mondial. Ca urmare, în 1962, în SUA apare Amendamentul Kefauver-Harris, care solicită trimiterea către FDA și investigarea amănunțită a produsului de investigat (IP/*investigational product*) de către agenție, înainte de orice fel de campanie de marketing și a scoaterii pe piață pentru publicul larg.

În 1964, Declarația de la Helsinki creată de World Medical Association arată că scopul cercetării medicale care implică subiecți umani este acela de a îmbunătăți diagnosticul, terapia și măsurile profilactice, printr-o înțelegere mai bună a etiologiei și patogeniei bolilor.

În 1996, ca urmare a unei inițiative comune a FDA, EMA (Agenția Europeană a Medicamentului) și a Ministerului Sănătății din Japonia, apare ghidul unic de bune practici pentru cercetarea clinică – ICH-GCP (*International Conference of Harmonisation – Good Clinical Practice*). Publicat pe 16 ianuarie 1997, acesta definește foarte clar toate cerințele tehnice necesare înregistrării medicamentelor de uz uman. Ghidul ICH-GCP este un standard în care se explică foarte clar cum studiile clinice sunt create cu un anumit design și



cum trebuie implementate și raportate către autorități. GCP ghidează și explică responsabilitățile sponsorilor, monitorilor, investigatorilor, comisiilor de etică sau autorităților competente din fiecare țară unde se desfășoară studiul clinic.



Ce are sponsorul de făcut când vine cu un studiu clinic nou

Sponsorul (compania farmaceutică) are întreaga responsabilitate pentru inițierea, managementul și finanțarea studiului clinic. Compania farmaceutică este responsabilă cu:

- obținerea aprobărilor desfășurării studiului de la Comisiile de Etică și de la Autoritățile Competente;
- managementul calității, cu identificarea riscului și a mecanismelor de control al acestuia;
- asigurarea controlului calității și menținerea asigurării acesteia pe tot parcursul studiului;
- crearea designului studiului utilizând farmacologii clinicieni, biostatisticieni, medici care să poată crea designul protocolului de studiu, și a CRF (*case report form*/fișa de observație a subiectului inclus în studiu) create specific studiului respectiv;
- contractarea investigatorilor, plata acestora, compensarea financiară a subiecților participanți;

• producerea medicamentului de testat, împachetarea lui, codificarea și etichetarea, trimiterea la centrele de înrolare;

• raportarea tuturor reacțiilor adverse către toți investigatorii, comisiile de etică și autoritățile competente (cum este ANMDMR în România).

Sponsorul trebuie să:

- aibă expertiza medicală necesară;
- poată identifica companiile de tip CRO (*Contract Research Organization*) cărora să le transfere responsabilități ca identificarea și selectarea investigatorilor, a laboratoarelor sau companiilor de *data management* care să prelucreze datele obținute prin înrolarea și testarea pacienților;
- conducă întreaga evaluare statistică după verificarea și curățarea datelor obținute și să pregătească raportul final de studiu;
- prezinte informații asupra IP care să asigure date despre siguranța și eficacitatea studiilor nonclinice desfășurate anterior testării pe om;

- ofere accesul la datele de studiu înregistrate;
- monitorizeze întreg studiul, să auditeze partenerii de studiu;
- decidă terminarea prematură sau suspendarea studiului etc.

Sponsorii nu pot face toate aceste lucruri singuri și de multe ori apelează la companii conducătoare de studii CRO/companii de monitorizare, care acționează în numele lor și se asigură că drepturile și starea de bine a subiecților înrolați sunt protejate, datele raportate sunt complete și curate, iar acestea pot fi verificate oricând cu datele din documentele-sursă.

GCP și pandemia COVID-19

Azi, lumea medicală așteaptă cu ardoare să fie aprobate un nou medicament și un vaccin împotriva infecției cu virusul SARS-CoV-2 care cauzează COVID-19. În martie 2020, FDA a emis un ghid (4) de conducere a studiilor clinice în timpul pandemiei („*FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards - March 2020*”) pentru „a da recomandări, iar sponsorii să susțină companii farmaceutice în asigurarea siguranței subiecților studiilor lor, în acord cu GCP, și pentru a minimiza riscul privind integritatea studiului în timpul pandemiei COVID-19”.

Ghidul oferă indicații despre modul de continuare a studiilor clinice aflate în desfășurare și se asigură că siguranța pacienților

rămâne principalul obiectiv al cercetării clinice în timpul pandemiei. FDA recomandă strânsa cooperare cu comisiile de etică privind toate modificările necesare de implementat ca urmare a COVID-19, în special în legătură cu eficacitatea medicamentului de studiat, explicarea necesității de a face modificări în protocol și ce impact are acest lucru asupra pacienților înrolați. Procedurile uzuale de monitorizare, incluzând vizitele de monitorizare la centrele de investigație, nu vor mai fi posibile, de aceea sponsorii farma trebuie să găsească soluții alternative, ca vizitele efectuate virtual, utilizarea laboratoarelor și centrelor de imagistică locale, mai mult decât cele centrale, să ofere vizite la domiciliul pacienților, dacă este posibil, cu efectuarea de recoltări, precum și alte proceduri de studiu care anterior erau făcute la sediu și care acum nu mai sunt posibile. Totul pentru a menține studiul activ, fără a crea discontinuități.

Un ghid similar a fost emis în 20 martie 2020 și de EMA (5) („*Guidance to sponsors on how to manage clinical trials during the COVID-19 pandemic*”). Acesta a fost agreat între CTEG (Clinical Trials Experts Group), CTFG (Clinical Trials Facilitation and Coordination Group) și GCP Inspectors' Working Group și vine cu o abordare armonizată a modului în care să se desfășoare studiile clinice în această perioadă, pentru a reduce efectul negativ al pandemiei asupra bunului mers al acestora.



Bibliografie:

1. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.733.2602&rep=rep1&type=pdf>
2. „A Prescription for Change: The Looming Crisis in Drug Development”, Michael Kinch, 2016 University of North Carolina Press
3. <https://ra.scribd.com/document/536019609/Thalidomide-o-Tragedie-Farmaceutica>
4. <https://www.targetedonc.com/news/fda-issues-guidance-on-conducting-clinical-trials-during-covid-19-pandemic>
5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/guidance-sponsors-how-manage-clinical-trials-during-covid-19-pandemic>