

Dobra klinička praksa

Damir Erceg, Csaba Dohoczky

PLIVA d.d., Farmaceutske operacije

Medicinski poslovi

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Međunarodna konferencija o usklađivanju (International Conference on Harmonisation - ICH) pod punim imenom Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju farmaceutskih proizvoda za humanu upotrebu, potiče međusobno prihvaćanje podataka podnesenih u svrhu dobivanja marketinškog odobrenja za lijekove i medicinske proizvode. Tri suosnivača Konferencije su Europska unija, Japan i Sjedinjene Američke Države. Ove regije čine više od 80% svjetskoga farmaceutskog tržišta. Promatrači konferencije su Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation - WHO), Europska udruga za slobodnu trgovinu (The European Free Trade Area - EFTA) i Kanadski odsjek zdravstvene zaštite (Canadian Health Protection Branch - HBP). Upravno tijelo Konferencije poznato kao upravna komisija ("steering committee") ima 14 članova. Svaki od tri suosnivača ima u upravnoj komisiji dva člana iz regulatornog tijela: (Europska agencija za evaluaciju medicinskih proizvoda (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA); Japansko Ministarstvo zdravstva i skrbi (Ministry of Health and Welfare, Japan - MHW) te Američka uprava za hranu i lijekove (Food and Drug Administration - FDA), dva iz farmaceutske industrije Europskog udruženja farmaceutске industrije (European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations - EFPIA), Japanskog udruženja farmaceutске industrije (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association - JPMA) i Američkog udruženja farmaceutске industrije (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America - PhRMA). Sekretarijat ICH-a također ima dva člana iz Međunarodnog udruženja proizvođača u farmaceutskoj industriji (The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association - IFPMA). Za sve pravilnike nacrti su predlagani i dogovarani od stručnih radnih grupa ("expert working groups").

Namjera ICH je putem pravilnika o dobroj kliničkoj praksi (Good Clinical Practice) uskladiti standarde triju navedenih regija; unaprijediti kvalitetu i pouzdanost generiranih podataka, zaštititi ispitanike, njihova prava te omogućiti dobrobit ispitanika; minimizirati izloženost novim lijekovima; ubrzati marketiranje novih lijekova, reducirati cijenu razvoja novih lijekova te smanjiti cijenu novih lijekova. S usklađenim standardima, podaci dobiveni u jednoj regiji trebali bi biti prihvatljivi u sve tri regije, kako bi se izbjeglo nepotrebno dupliciranje istra-

živačkih aktivnosti. Reduciranje broja dupliciranih studija trebalo bi smanjiti broj ispitanika izloženih novom lijeku te cijenu i vrijeme za razvoj novog lijeka.

Proces ICH počinje s 1. predstupnjem gdje se priprema i diskutira nacrt od članova stručne radne grupe. Tada slijedi 1. stupanj ili priprema ranog nacrtu pravilnika. Poslije diskusije ranog nacrtu, konsenzus nacrtu je pripremljen za vrijeme 2. stupnja procesa. Stadij 2 dokumenta tada cirkulira između stručnjaka u regijama u svrhu dobivanja komentara. Nakon toga se komentari inkorporiraju u nacrt dokumenta za vrijeme 3. stupnja. Finalni harmonizirani dokument je zaključen na 4. stupnju procesa. Finalni stupanj je 5. i zahtijeva regulatornu implementaciju i publikaciju finalnog dokumenta od strane sekretarijata ICH.

Razvoj pravilnika ICH o dobroj kliničkoj praksi

Na tablici 1. vidimo povijesni prikaz razvoja dobre kliničke prakse u regijama prije nastanka međunarodne konferencije o harmonizaciji.

Tablica 1. Povijesni prikaz razvoja dobre kliničke prakse

1. Sjedinjene Američke Države (FDA GCP regulativa)	
Zaštita ispitanika: Informirani pristanak	1981.
Zaštita ispitanika: Standardi za etičke komisije u kliničkim ispitivanjima	1981.
Novi zahtjev za registraciju lijekova i antibiotika; izmjena	1985.
Novi zahtjev za pokretanje kliničkih ispitivanja; izmjena	1987.
Pravilnik o monitoriranju kliničkih ispitivanja	1988.
2. Europska zajednica (EEC uputa za korisnika)	
Dobra klinička praksa za klinička ispitivanja medicinskih produkata u Europskoj uniji	1991.
3. Japan	
Dobra klinička praksa	1990.
GCP Uputa	1990.
4. WHO	
Pravilnik o dobroj kliničkoj praksi za ispitivanje farmaceutskih pripravaka	1994.

U Sjedinjenim Američkim Državama nije postojao cjelovit pravilnik koji bi se općenito osvrtao na dobru kliničku praksu. Pojedini regulatorni dokumenti pokrivali su specifična poglavlja obuhvaćena dobrom kliničkom praksom kao primjerice reguliranje zaštite ispitanika preko informiranog pristanka (1981), standardi za etičke komisije (1981), izmjena zahtjeva za kliničko ispitivanje novih lijekova, izmjena zahtjeva za odobrenje novih lijekova te pravilnik o monitoriranju kliničkih ispitivanja (1988). Također u SAD-u nije bilo regulirano područje nadzora (audit) kliničkih ispitivanja. U Europskoj uniji dobra klinička praksa u kliničkim ispitivanjima medicinskih proizvoda izdana je 1991. U Japanu je dobra klinička praksa ozakonjena 1990, a japansko ministarstvo zdravstva izdalo je upute o provođenju dobre kliničke prakse iste godine. Svjetska zdravstvena organizacija je dobru kliničku praksu uvela 1994. te je inkorporirala u svoja tehnička izvješća (WHO Tehničko izvješće br 850).

Internacionalna konferencija o harmonizaciji, točnije njezina radna ekspertna grupa odgovorna za nacrt dobre kliničke prakse, izdala je nacrt tijekom 12 sastanaka održanih između 1992-1996. godine. Grupa je dosegla 4. stupanj u svibnju 1996. godine na sastanku u Virginiji. Dokument dobra klinička praksa sastoji se od 8 poglavlja:

- Poglavlje 1. Rječnik*
- Poglavlje 2. Principi ICH GCP-a*
- Poglavlje 3. Etička komisija*
- Poglavlje 4. Ispitivač*
- Poglavlje 5. Sponzor*
- Poglavlje 6. Plan ispitivanja*
- Poglavlje 7. Uputa za ispitivača*
- Poglavlje 8. Nužni dokumenti*

Poglavlje 1. Rječnik

Prema definiciji dobra klinička praksa predstavlja međunarodni etički i znanstveni kvalitativni standard dizajniranja, vođenja i izvješćivanja o kliničkim pokusima koji uključuju ispitivanja na ljudima. Ciljevi dobre kliničke prakse su uniformiranje standarda za regulatorna tijela, zaštita ispitanika samih, kao i zaštita njihovih prava u kliničkim ispitivanjima. Također, svrha postavljanja ovakvog standarda je osiguravanje kredibiliteta podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. U ovom poglavlju navedene su definicije svih važnijih pojmova od značenja za dobru kliničku praksu.

Poglavlje 2. Principi dobre kliničke prakse

U ovom poglavlju navode se principi prema kojima bi se trebala provoditi klinička praksa. Klinički pokusi trebaju se provoditi u skladu s etičkim principima.

Prije svakog pokusa treba procijeniti odnos rizika i dobrobiti, i za ispitanika i za cijelu populaciju. Zaštita prava ispitanika i dobrobit pojedinca ima prednost pred interesima znanosti i društva. Da bi se osigurali navedeni principi, potrebno je prije svakog ispitivanja dobiti adekvatne pretkliničke i kliničke informacije (ako postoje) te odobrenje od etičke komisije. Medicinske odluke tijekom

ispitivanja se nalaze u domeni kvalificiranog liječnika. Drugo osoblje koje sudjeluje u kliničkim ispitivanjima također mora biti kvalificirano. Prije svakog ispitivanja mora biti potpisan informirani pristanak. Rukovanje podacima koji se dobiju u kliničkim ispitivanjima mora biti adekvatno, isto kao i način čuvanja podataka. Svi podaci moraju biti povjerljivi. Svaki ispitivani lijek ili medicinski proizvod mora biti proizveden u skladu s dobrom proizvođačkom praksom (Good Manufacturing Practice - GMP).

Poglavlje 3. Etička komisija

Treće poglavlje objašnjava ulogu i funkcije etičke komisije u kliničkim ispitivanjima. Neovisna etička komisija (ethics committee - EC; independent review board - IRB) predstavlja institucijsko, regionalno, nacionalno ili nadnacionalno tijelo sastavljeno od medicinskih profesionalaca, članova nemedicinarne čija je odgovornost osigurati prava, zaštitu te dobrobit ispitanika uključenih u klinička ispitivanja i osigurati javni nadzor takve zaštite. Među ostalim, zaštita ispitanika se provodi recenzijom, odobravanjem ispitivanja, osiguravanjem mišljenja o planu ispitivanja, procjenom prikladnosti istraživača, mjesta ispitivanja, te materijala i metoda koji će biti korišteni prilikom dobivanja i dokumentiranja informativnog pristanka.

Poglavlje 4. Ispitivač

Osoba zadužena za vođenje kliničkih ispitivanja na mjestu izvođenja. Ako kliničko ispitivanje vodi tim ispitivača, ispitivač koji je zadužen za vođenje tima naziva se glavni ispitivač. Samo kvalificirana osoba može biti ispitivač. Isto tako, resursi za izvođenje studije trebali bi biti adekvatni [pripomoć najamne istraživačke ustanove (Contract Research Organisation - CRO) ili sponzorovih monitora je moguća]. Ispitivač treba uvijek provoditi studiju u skladu s GCP i drugim relevantnim praksama i zakonskim zahtjevima. On preuzima lokalnu odgovornost za medicinsku skrb, informirani pristanak ispitanika, za tok ispitivanja u skladu s protokolom, kao i komunikaciju s etičkom komisijom i regulatornim tijelima.

Poglavlje 5. Sponzor

Pojedinac, kompanija, institucija ili ustanova koja uzima odgovornost za organizaciju, upravljanje i/ili financiranje kliničkog ispitivanja. U poglavlju sponzora spominje se i CRO. Sponzor može unajmiti osobu ili ustanovu (CRO) da provede jednu ili više sponzorovih dužnosti ili funkcija. Sponzor uvijek ima krajnju odgovornost za kreiranje, vođenje kliničkih ispitivanja, priređivanje izvješća. Odgovara isto tako za kvalitetu i integritet podataka dobivenih ispitivanjem. Bilo koja dužnost ili funkcija sponzora prebačena na CRO mora biti navedena u pisanoj formi. Posjet mjestu izvođenja studije prije početka te monitoriranje studije pripadaju među obveze sponzora.

Poglavlje 6. Plan ispitivanja

Protokol ili plan ispitivanja je dokument koji opisuje ciljeve ispitivanja, dizajn, metodologiju, statističke analize i samu organizaciju ispitivanja. Plan ispitivanja također daje pozadinu te objašnjava razloge zbog kojih je započeto

ispitivanje. Prema dobroj kliničkoj praksi termin plan ispitivanja odnosi se na plan ispitivanja kao i na njegove izmjene.

Poglavlje 7. Uputa za ispitivača

Ovo je poglavlje posvećeno uputi za istraživača koja predstavlja skup svih kliničkih i pretkliničkih podataka koji su relevantni za primjenu ispitivanog pripravka na ispitaniku. Na tablici 2 se nalazi primjer sadržaja upute za ispitivača po poglavljima.

Tablica 2. Sadržaj upute za ispitivača

Sažetak
Uvod
Fizikalne, kemijske i farmaceutske osobitosti i formulacija
Pretkliničke studije
pretklinička farmakologija
farmakokinetika i produkti metabolizma u životinja
toksikologija
Učinci kod ljudi
farmakokinetika i produkti metabolizma u ljudi
djelotvornost i neškodljivost
marketinško iskustvo
<i>Sažetak podataka i smjernice za ispitivača</i>

Poglavlje 8. Nužni dokumenti

Dokumenti koji su nužni za evaluaciju vođenja studije i kvalitetu dobivenih podataka. Ove dokumente možemo podijeliti u tri dijela: dokumenti nastali prije kliničkog ispitivanja, za vrijeme kliničkog ispitivanja te dokumenti nastali poslije završetka ispitivanja.

Dokumenti nastali prije kliničkog ispitivanja

Uputa za ispitivača
 Potpisani plan ispitivanja
 Informirani pristanak
 Oglašavanje za sudjelovanje ispitanika u studiji
 Financijski ugovori
 Izjava osiguravatelja
 Ugovori između relevantnih strana zastupljenih u izvođenju studije
 Odobrenje etičke komisije
 Randomizacijska lista i sl.

Dokumenti nastali u toku kliničkog ispitivanja

izvorni nalazi
 test-liste
 prijave nuspojava
 izvješća u toku
 izvješća monitora i sl.

Dokumenti nastali nakon kliničkog ispitivanja

Završno izvješće
 Završno izvješće monitora
 Certifikat o nadzoru
 Dokumenti koji se odnose na ispitivani produkt i sl.

Izazovi pred dobrom kliničkom praksom

Klinička ispitivanja postavljena na čvrstim medicinskim, metodološkim i etičkim zasadama jedini su ispravni način uvođenja novih terapija. Klinička ispitivanja danas su multidisciplinarna znanost koja uključuje mnoge struke. Znanstvenici kao što su liječnici, statističari imaju najvažnije uloge. Isto tako potrebna je zastupljenost i drugih eksperata uključujući etičare, filozofe, pravnike, svećenike te osiguravatelje.

Dramatični napredak u prevenciji i tretmanu bolesti postignut je kliničkim ispitivanjima provedenim na sveučilištima i u državnim bolnicama, kao i u privatnim ustanovama. Za provedbu ovih ispitivanja ključan je dobrovoljni pristanak ispitanika.

Važnost teme iskazuje podatak da je urednički članak New England Journal Of Medicine iz rujna ove godine posvećen zaštiti ispitanika. Jedan smrtni slučaj osamnaestogodišnjeg ispitanika u kliničkom ispitivanju genske terapije u rujnu prošle godine te podignuta tužba protiv istraživača sa Sveučilišta u Philadelphiji, pokazali su potrebu za konkretnim koracima kako bi se odgovorilo na nove izazove pred koje se stavlja područje kliničkih ispitivanja. Naime, istragom nakon spomenutog slučaja ustanovljen je velik broj grešaka u proceduri prijavljivanja nuspojava, zatim sumiranja prethodnih nalaza iz kliničkih ispitivanja i njihova unošenja u informirani pristanak čime je ugrožena zaštita ispitanika.

Autorica članka Dona Shalala, tajnica Odjela za zdravstvo pri Američkoj upravi za hranu i lijekove navela je nekoliko koraka poduzetih u svibnju ove godine koji imaju cilj unaprijediti zaštitu ispitanika u kliničkim ispitivanjima, pojačati vladin nadzor nad medicinskim ispitivanjima uključujući istraživanja genske terapije te osnažiti odgovornost ispitivača u kliničkim studijama.

Prvo, američki zdravstveni institut (National Institute of Health - NIH) i FDA uložiti će napor da unaprijede edukaciju i trening. FDA i NIH će raditi zajedno kako bi osigurali da klinički ispitivači, administratori na mjestu ispitivanja, članovi etičkih komisija dobiju odgovarajući trening iz bioetike i zaštite ispitanika.

Drugo, NIH i FDA će izdati nove pravilnike o informiranom pristanku, reafirmirajući očekivanja da će istraživačke ustanove i sponzori nadzirati zapise u svrhu punog pokoravanja pravilnicima.

Treće, radi unapređivanja monitoriranja, NIH će zahtijevati od ispitivača koji provode ispitivanja na manjem broju ispitanika (Faza 1 i 2 kliničkih ispitivanja) da podnesu plan monitoriranja u vrijeme kada prijavljuju projekte. U dodatku, FDA će uskoro izdati novi pravilnik o tijelu za nadzor podataka i zaštite. Ovaj pravilnik će ustanoviti odnose između etičke komisije i ovog tijela, kao i okolnosti pod kojima je ovo tijelo nužno.

Četvrto, NIH će izdati dodatne dokumente u kojima će osnažiti regulativu koja se odnosi na sukob interesa. U skladu s tim ispitanici će biti valjano informirani, a osigurati će se objektivna analiza i izvješće o provedenim ispitivanjima.

Peto, FDA će izraditi regulativu koja će omogućiti kažnjavanje u slučaju kršenja procedura o informiranom pristanku, po kojima bi novčana kazna iznosila i do 250.000 \$ za ispitivača osobno, kao do 1 mil. \$ za instituciju u

kojoj se provodi kliničko ispitivanje. Financijske kazne, kao i administrativni koraci, dat će FDA-a širi raspon mjera kojima će disciplinirati ispitivače, sponzore i institucije koje ne slijede prihvaćene dokumente.

Literatura

1. <http://www.ifpma.org/ich1.html>
2. <http://www.ifpma.org/ich2.html>
3. <http://www.ifpma.org/ich3.html>
4. <http://www.ifpma.org/ich4.html>
5. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products In the European Community, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) EEC 111/3976/88-EN, 1990.
6. Good Clinical Practice for Trials on Drugs. Notification No. 874, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1989.
7. Manual of Good Clinical Practice for Trials on Drug (GCP), Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1990.
8. Code of Federal Regulations, 21 CFR Ch. 1: Part 50 - Protection of human Subjects; Part 56 - Institutional Review Boards; Part 312 - Investigational New Drug Application; and Part 314 - Application for FDA Approval to Market a New Drug Antibiotic Drug, Food and Drug Administration (FDA), 1995.
9. WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products, Division of Drug Management and Polices, World Health Organisation, 1994.
10. SHALALA D. Protecting Research Subjects - What Must Be Done. New England Journal of Medicine, 2000; 343: 11:808-810.
11. http://dailynews.yahoo.com/h/nm/20000920/hl/suit_2.html.