

DOBRA KLINIČNA PRAKSA ZA RAZISKOVALCE, KI IZVAJAJO KLINIČNA PRESKUŠANJA ZDRAVIL

Accepted

1. 3. 2023

Revised

2. 4. 2023

Published

7. 11. 2023

ANDRIJANA TIVADAR

Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, Slovenija, andrijana.tivadar@sfd.si

DOPISNI AVTOR

andrijana.tivadar@sfd.si

Znanstvena veda:
Naravoslovje**Keywords:**klinično
preskušanje
zdravila,
dobra
klinična
praksa
(GCP),
raziskovalec,
mesto
preskušanja,
inšpekcija

Razvoj zdravila je dolgotrajen in drag proces. Preden zdravilo dobi ustrezno dovoljenje za promet, je potrebno poleg njegove kakovosti dokazati tudi njegovo učinkovitost in varnost. Za dokazovanje učinkovitost in varnost zdravila so nujna klinična preskušanja. Klinično preskušanje zdravila je raziskava na zdravih posameznikih in pacientih, pri kateri je potrebno upoštevati načela dobre klinične prakse (*GCP; Good clinical practice*). Skladnost s tem standardom daje javno zagotovilo, da so pravice, varnost in dobrobit udeležencev v preskušanju zaščiteni ter da so podatki kliničnih preskušanj verodostojni. V kliničnem preskušanju zdravila sodelujejo raziskovalci, sponzorji in udeleženci. V prispevku se osredotočamo na raziskovalca v kliničnem preskušanju zdravila, ki mora dobro poznati načela GCP, da lahko svoje obveznosti in odgovornosti tudi upošteva. S prikazom primerov ugotovljenih pomanjkljivosti med inšpekcijo na mestu preskušanja (pri raziskovalcu) želimo raziskovalcem pomagati pri doseganju skladnosti z dobro klinično prakso.



GOOD CLINICAL PRACTICE FOR INVESTIGATORS CONDUCTING CLINICAL TRIALS

Andrijana Tivadar

Slovenian Pharmaceutical Society, Ljubljana, Slovenia, andrijana.tivadar@sfd.si

CORRESPONDING AUTHOR

andrijana.tivadar@sfd.si

Accepted

11. 7. 2021

Revised

13. 10. 2023

Published

7. 11. 2023

Drug development is a long and expensive process. Before a particular drug receives the appropriate marketing authorization, it is necessary to prove its efficacy and safety in addition to its quality. Clinical trials are necessary to prove the effectiveness and safety of the drug. A clinical trial of a drug is research conducted on healthy individuals and patients, in which the principles of good clinical practice (GCP) must be followed. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and wellbeing of trial subjects are protected and that clinical-trial data are credible. A clinical trial of a drug involves investigators, sponsors, and participants. In this paper, we focus on the investigator in the clinical trial of a drug, who must be well aware of the principles of GCP in order to be able to comply with his obligations and responsibilities. By showing examples of deficiencies identified during clinical trial site inspection (at the investigator), we aim to help investigators to achieve compliance with good clinical practice.

Science: Natural
science

Keywords:

clinical
drug
trial,
good
clinical
practice,
investigator,
clinical
trial
site,
inspection

1 Uvod

Vse civilizacije so tisočletja uporabljale zdravila živalskega in rastlinskega izvora za preprečevanje in zdravljenje bolezni. A jedro naše civilizacije je znanost. Danes zdravila razvijajo multidisciplinarni timi znanstvenikov v majhnih in velikih laboratorijih, akademskih ustanovah in multinacionalnih farmacevtskih družbah. Zdravila so pomembna dobrina sodobnega življenja, prispevajo k daljši življenjski dobi in večji kakovosti življenja. Razvoj zdravila je dolgotrajen in drag proces. (Kravos, 2012).

Področje zdravil v Republiki Sloveniji ureja Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/2014 in 66/2019, ZZdr-2) in na njegovi podlagi izdani podzakonski predpisi (npr. Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Uradni list RS, št. 54/06 in 17/14 – ZZdr-2)). Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh z namenom določitve diagnoze ali da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije preko farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja (5. člen ZZdr-2).

Zdravilo je lahko v prometu v Republiki Sloveniji, če ima dovoljenje za promet, dovoljenje za promet s paralelno uvoženim zdravilom oziroma potrdilo o priglasitvi paralelne distribucije ali dovoljenje za sočutno uporabo zdravil (20. člen ZZdr-2). Preden je zdravilo dano v promet, mora biti analizno, neklinično farmakološko-toksikološko in klinično preskušeno, da bi se lahko pridobila ocena njegove kakovosti, varnosti in učinkovitosti (30. člen ZZdr-2).

Za dokazovanje varnosti in učinkovitosti zdravila morajo biti opravljene raziskave na ljudeh, t. i. klinična preskušanja. Klinično preskušanje zdravila za uporabo v humani medicini je raziskava na zdravih posameznikih in pacientih, ki ima namen odkriti ali potrditi klinične in farmakološke učinke zdravila v preskušanju, odkriti neželene učinke zdravila v preskušanju ali preučiti absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravila v preskušanju, da se dokaže njegova varnost ali učinkovitost pri uporabi v humani medicini (33. člen ZZdr-2).

Pri izvajanju kliničnega preskušanja zdravila je potrebno upoštevati načela dobre klinične prakse, da se zaščiti pravice in dobrobit udeležencev ter verodostojnost (zanesljivost in ponovljivost) podatkov.

Klinična preskušanja zdravil so tudi predmet t. i. GCP-inšpekcij na mestu preizkušanja (pri raziskovalcu), pri sponzorju ali njegovem pogodbeniku (*contract research organisation, CRO*), v bioanaliznem laboratoriju ali pri izdelovalcu zdravila. V Evropski uniji in s tem tudi v Sloveniji je področje zelo natančno regulirano in tudi nadzorovano. Regulatorni in nadzorni organ je Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju JAZMP) (spletna stran JAZMP o nadzorih na področju kliničnih preskušanj).

V prispevku želimo osvetliti pomen poznavanja dobre klinične prakse (GCP) za raziskovalce, ki izvajajo klinična preskušanja.

2 Zakonodaja na področju kliničnih preskušanj

Pravna podlaga za izvajanje kliničnih preskušanj je Uredba (EU) št. 536/2014 evropskega parlamenta in sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES (v nadaljevanju: Uredba (EU) št. 536/2014), ki se je začela uporabljati z 31. januarjem 2022. V Sloveniji smo v oktobru 2022 sprejeli Uredbo o izvajanju uredbe (EU) o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini (v nadaljevanju: Uredba o izvajanju uredbe (EU)), ki določa pristojna organa, nacionalno kontaktno točko, nacionalne postopke v zvezi s kliničnimi preskušnji zdravil za uporabo v humani medicini in sankcije. V prehodnem obdobju lahko sponzorji kliničnih preskušanj od 31. januarja 2022 do 31. januarja 2023 vložijo vloge za klinična preskušanja kot do sedaj, tj. v skladu z Direktivo o kliničnih preskušanjih št. 2001/20/ES in nacionalno zakonodajo, torej upoštevaje ZZdr-2 in Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Uradni list RS, št. 54/06 in 17/14 – ZZdr-2, v nadaljevanju: Pravilnik). Klinična preskušanja zdravil, odobrena v skladu z ZZdr-2 in Pravilnikom, ki še potekajo, je treba do 31. januarja 2025 uskladiti z Uredbo (EU) št. 536/2014 in omenjeno Uredbo o izvajanju uredbe (EU) (spletna stran JAZMP o kliničnih preskušanjih).

V 3. členu Uredbe (EU) št. 536/2014 je zapisano splošno načelo, da se klinično preskušanje lahko izvaja le, če so zaščitene pravice, varnost, dostojanstvo in dobrobit

udeležencev, ki prevladajo nad vsemi drugimi interesi, ter je zasnovano tako, da bo dalo zanesljive in ponovljive podatke. Z novo uredbo bodo postopki odobritve kliničnega preskušanja, v katere so vključeni strokovnjaki nacionalnih agencij za zdravila in etičnih komisij, še bolj poenoteni. V Sloveniji Uredba o izvajanju uredbe (EU) določa, da je JAZMP pristojni organ za izvajanje Uredbe (EU) št. 536/2014, Uredbe (EU) št. 2017/556, Uredbe (EU) št. 2022/20 in te uredbe, pri čemer je JAZMP tudi nacionalna kontaktna točka, pristojni organ za izvajanje nalog odbora za etiko v skladu z Uredbo (EU) št. 536/2014 in to uredbo pa je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME RS).

V Uredbi (EU) št. 536/2014 je klinično preskušanje opredeljeno kot klinična študija, ki izpolnjuje katerega koli od naslednjih pogojev:

- strategija zdravljenja je za udeleženca določena že vnaprej in ni zajeta z običajno klinično prakso zadevne države članice;
- odločitev o predpisovanju zdravil v preskušanju in odločitev o vključitvi udeleženca v klinično študijo se sprejmeta istočasno, ali
- za udeležence so predvidene dodatne preiskave ali spremljanje, ki ne sodijo v običajno klinično prakso (2. točka drugega odstavka 2. člena Uredbe (EU) št. 536/2014).

3 Dobra klinična praksa (GCP)

Dobra klinična praksa (GCP) je mednarodni etični in znanstveni sistem kakovosti za načrtovanje, izvajanje, zapisovanje in poročanje o preskušanjih na ljudeh, ki zagotavlja verodostojnost (zanesljivost in ponovljivost) podatkov, pridobljenih v preskušanju, in zaščito pravic in varnosti udeležencev v skladu s Helsinško deklaracijo. Gre za harmonizirane smernice, ki veljajo v EU, ZDA in na Japonskem, t. i. ICH GCP (*CPMP/ICH/135/95 Guideline for Good Clinical Practice ICH Harmonised Tripartite Guideline*).

43. točka preambule k Uredbi (EU) št. 536/2014 pravi: *»Člani Mednarodne konference o usklajevanju tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini (ICH) so se dogovorili o podrobnih smernicah za dobro klinično prakso, ki so zdaj mednarodno sprejeti standardi za načrtovanje, izvajanje, evidentiranje kliničnih preskušanj in poročanje o njih; te smernice so skladne z načeli iz Helsinške deklaracije Svetovne zdravniške organizacije. Pri načrtovanju, izvajanju in evidentiranju kliničnih preskušanj ter poročanju o njih se lahko pojavijo podrobna vprašanja glede ustreznega standarda kakovosti. V takem primeru bi bilo treba smernice*

ICH o dobri klinični praksi ustrezno upoštevati pri uporabi pravil iz te uredbe, če ni drugih posebnih navodil Evropske komisije in če so smernice skladne s to uredbo.»

Na podlagi te preambule je v 47. členu Uredbe (EU) št. 536/2014 zapisano, da sponzor kliničnega preskušanja in raziskovalec zagotovita, da se klinično preskušanje izvede v skladu s protokolom in v skladu z načeli dobre klinične prakse, pri čemer ustrezno upoštevata tudi standarde kakovosti in smernice ICH o dobri klinični praksi, ki jih kot javno dostopne zagotovi Evropska komisija. Evropska agencija za zdravila (EMA) je zato objavila revidirane smernice dobre klinične prakse (GCP), ki so prosto dostopne na svetovnem spletu (Guideline for good clinical practice E6(R2)).

V smernicah dobre klinične prakse so v prvem poglavju zapisane definicije, v drugem osnovni postulatni dobre klinične prakse pri preskušanju zdravil (*The principles of ICH GCP*), potem je poglavje o etičnih komisijah, poglavje 4 vsebuje natančne zahteve za raziskovalce, 5. poglavje zahteve za sponzorje, sledita poglavji o protokolu in brošuri za raziskovalca ter 8. poglavje. Poglavje 8 navaja seznam esencialnih dokumentov (*Trial Master File, TMF, glavna dokumentacija kliničnega preskušanja, dosje kliničnega preskušanja*). V tem poglavju so navedeni dokumenti, ki morajo biti ustrezno vzpostavljeni že pred pričetkom kliničnega preskušanja bodisi na mestu preskušanja (pri raziskovalcu) ali pri sponzorju bodisi pri obeh, potem pa sproti vodeni in arhivirani tudi po koncu kliničnega preskušanja.

4 Obveznosti in odgovornosti raziskovalcev v kliničnih preskušanjih zdravil

Obveznosti in odgovornosti raziskovalca so določene v poglavju 4 smernic GCP. Nujno je, da raziskovalec le-te natančno pozna in upošteva (Guideline for good clinical practice E6(R2)).

Iz definicij Uredbe EU št. 536/2014 izhaja, da je raziskovalec posameznik, odgovoren za izvajanje kliničnega preskušanja na mestu preskušanja, glavni raziskovalec pa raziskovalec, ki je odgovoren za vodenje skupine raziskovalcev, ki izvajajo klinično preskušanje na mestu preskušanja. V 49. členu Uredba EU št. 536/2014 o primernosti posameznikov, ki sodelujejo pri izvajanju kliničnega preskušanja, pravi: Raziskovalec je zdravnik, kot je opredeljen v nacionalnem pravu,

ali oseba, ki opravlja poklic, ki je v zadevni državi članici priznan kot primeren za raziskovalca zaradi potrebnega strokovnega znanja in izkušenj z obravnavo pacientov. Drugi posamezniki, ki so vključeni v izvajanje kliničnega preskušanja, so po izobrazbi, usposobljenosti in izkušnjah ustrezno kvalificirani. Iz tega razloga je bilo treba v Uredbi o izvajanju uredbe (EU) definirati, kako je v Sloveniji opredeljen zdravnik ali oseba, ki je primerna za raziskovalca. V 5. členu le-te je zato določeno, da mora na mestu kliničnega preskušanja biti določen en glavni raziskovalec, pri čemer je glavni raziskovalec zdravnik z licenco ali doktor dentalne medicine z licenco, ki je usposobljen za izvajanje kliničnih preskušanj v skladu z načeli dobre klinične prakse. V Pravilniku o kliničnih preskušanjih zdravil pa je v 12. členu za glavnega raziskovalca zahtevano, da ima najmanj dve leti izkušenj na področju kliničnih preskušanj zdravil ter dodatno izobrazbo oziroma usposobljenost, če je ta potrebna glede na zadevno klinično preskušanje zdravila. V 13. členu Pravilnika o kliničnih preskušanjih zdravil je za raziskovalca v kliničnem preskušanju zdravila zahtevana univerzitetna izobrazba medicinske smeri in licenca. V posameznih segmentih kliničnega preskušanja zdravila, ki ne vključujejo neposredne medicinske obravnave preizkušancev, so kot raziskovalci lahko vključeni tudi strokovnjaki z drugo ustrezno izobrazbo (npr. magistri farmacije, medicinski biokemiki) (Uredba EU št. 536/2014; Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil).

V tabeli 1 smo za namen prispevka izdelali primerjavo, v katerih točkah ICH GCP in katerih poglavjih Uredbe EU št. 536/2014 so zapisane ujemajoče se zahteve za raziskovalca (glavnega), kakršne so (bile) definirane v 14. členu Pravilnika o kliničnih preskušanjih zdravil. Ujemanje ni popolno, gre za smisel in namen, vsekakor pa je potrebno pogledati na skladnost izvajanja kliničnih preskušanj celostno.

Tabela 1: Dolžnosti raziskovalca (glavnega) iz Pravilnika o kliničnih preskušanjih zdravil ter poglavja ICH GCP in členi Uredbe EU št. 536/2014, v katerih so ujemajoče se zahteve za raziskovalce

14. člen Pravilnika o kliničnih preskušanjih zdravil (dolžnosti glavnega raziskovalca)	ICH GCP	Uredba EU št. 536/2014
izbrati zadostno število udeležencev* v skladu z vključitvenimi in izključitvenimi merili protokola preskušanja;	4.2.1	Priloga I, M, 64.
udeležencem na njim razumljiv način ustno in pisno izčrpno razložiti osnovne podatke o zdravilu v kliničnem preskušanju, namenu in poteku kliničnega preskušanja zdravila, nevarnostih in koristih za udeležence v kliničnem preskušanju zdravila, o pravicah in odgovornostih udeležencev; razložiti udeležencem tudi način izbora in približno število sodelujočih udeležencev v kliničnem preskušanju zdravila in druge možne oblike zdravljenja, njihove prednosti ali pomanjkljivosti;	4.8	29. člen
od udeleženca ali njegovega zakonitega zastopnika pridobiti pred začetkom kliničnega preskušanja zdravila pisno izjavo, da je podatke o kliničnem preskušanju zdravila razumel in da h kliničnemu preskušanju zdravila pristopa prostovoljno;	4.8 2.9	29. člen
udeležencu zagotoviti ustrezno obravnavo med kliničnim preskušanjem zdravila in po njem, če se zdravljenje nadaljuje ali če je posledica zapletov med kliničnim preskušanjem zdravila;	4.3	? Delno: 28. (f) člen: za zdravstveno oskrbo udeležencev je odgovoren ustrezno kvalificiran zdravnik ali po potrebi kvalificiran zobozdravnik
udeležencu zagotoviti, da so njegovi osebni podatki na vpogled samo za klinično preskušanje zdravila pooblaščenim osebam in da bo obveščen o vsaki zanj pomembni informaciji v zvezi s kliničnim preskušanjem zdravila;	2.11	28. (d) člen: so pravice udeležencev do telesne in duševne celovitosti, zasebnosti in varstva njihovih osebnih podatkov v skladu z Direktivo 95/46/ES zaščitene 56. člen: zaupnost evidenc in osebnih podatkov udeležencev pa je še vedno zagotovljena v skladu z veljavnim pravom o varstvu osebnih podatkov.
Zagotoviti natančnost, popolnost, čitljivost in pravočasnost podatkov v zvezi s kliničnim preskušanjem zdravila;	4.9	56. člen
skrbeti za zaupnost tajne oznake (kode) udeleženca in zdravila v kliničnem preskušanju; tajno oznako lahko razkrije po svoji presoji le v nujnih primerih;	4.7	Priloga III, 2.5 Priloga I, D, 22.
zagotavljati ustrezno shranjevanje, evidentiranje, izdajanje, porabo vzorcev in shranjevanje neuporabljenih vzorcev zdravil za klinično preskušanje ali njihovo uničenje v dogovoru s sponzorjem;	4.6	51. člen: Za zdravila v preskušanju se zagotovi sledljivost. Hranijo, vrnejo in/ali uničijo se, ko je ustrezno in sorazmerno, da se zagotovijo varnost udeležencev ter zanesljivost in ponovljivost podatkov iz kliničnega preskušanja, pri čemer se upošteva, ali je zdravilo v preskušanju odobreno in ali gre za klinično preskušanje z minimalno intervencijo. Priloga I, D, 17. (t)
brez odlašanja obveščati sponzorja o vseh resnih neželenih dogodkih v kliničnem preskušanju zdravila, razen o tistih, za katera protokol preskušanja ali brošura za raziskovalca ne določata takojšnjega poročanja. Takojšnjim poročilom sledijo podrobna	4.11	41. člen

pisna poročila. O neželenih dogodkih in laboratorijskih izvidih, ki jih protokol preskušanja opredeljuje kot kritične za oceno varnosti, obveščati sponzorja v časovnih rokih, določenih v protokolu preskušanja. V primeru smrti udeleženca posredovati sponzorju vse dodatno zahtevane podatke;		
v primeru neposredne nevarnosti za udeleženca prekiniti klinično preskušanje zdravila, o tem obvestiti sponzorja ter po potrebi dati pobudo za spremembo protokola preskušanja. V tem primeru mora raziskovalec takoj obvestiti vse udeležence in jim zagotoviti primerno terapijo in spremljanje njihovega zdravstvenega stanja.	4.12	54. člen

Vir: Pravilnika o kliničnih preskušanjih zdravil ter poglavja ICH GCP in členu Uredbe EU št. 536/2014

*v skladu z Uredbo EU št.536/2014 smo namesto termina preizkušanec uporabili udeleženec

Raziskovalec mora dobro poznati tako zahteve GCP kakor protokol kliničnega preskušanja, o katerem se dogovori s sponzorjem. Poznavanje zadnje veljavne verzije protokola dokazuje s podpisom protokola. Na mestu preskušanja je potrebno zagotoviti natančno obvladovanje verzij s strani etične komisije odobrenih obrazcev za pridobitev privolitve po poučitvi, podpisane izjave se morajo ustrezno arhivirati. Hraniti se mora tudi dokazilo, da je en izvod izjave in informacij dejansko prejel tudi udeleženec. Raziskovalec vodi seznam pacientov, ki jih je vključil v klinično preskušanje na način, da lahko sponzorju o poteku in rezultatih kliničnega preskušanja poroča anonimizirano, ta seznam se vodi sproti. Raziskovalec je na mestu kliničnega preskušanja odgovoren za izbor pacienta, ki ga vključi v skladu s protokolom in v njem definiranimi vključitvenimi kriteriji, za njegovo zdravstveno obravnavo, za sprotne poročanje, arhiviranje izvornih podatkov oz. dokumentov, za ravnanje in števnost zdravila v preskušanju. Glavni raziskovalec mora zagotoviti zadostno število usposobljenih raziskovalcev, ki jim dodeli posamezne naloge, kar se evidentira v dokumentu, imenovanem tudi *Delegation log*. Raziskovalce pred, med in po kliničnem preskušanju obiskujejo monitorji, ki preverjajo skladnost izvajanja kliničnega preskušanja s protokolom in drugimi predpisi (Guideline for good clinical practice E6(R2)). Vsa dokumentacija pa mora biti na voljo tudi za pregled s strani pooblaščenih inšpektorjev (Zakon o inšpekcijskem nadzoru).

18. člen Uredbe o izvajanju uredbe (EU) o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uredba o izvajanju uredbe (EU)) določa, katera ravnanja raziskovalcev, ki so v nasprotju z Uredbo EU št. 536/2014, se obravnava kot prekrške, za katere je predpisana tudi globa, in sicer v višini od 1.500 do 5.000 eurov. Vseh točk, po katerih se lahko izreče globa raziskovalcu, je 26. Poleg tega je 39 točk, po katerih se lahko oglobi za prekršek sponzorja, tukaj so globe za pravne osebe od

800 do 180.000 evrov, za odgovorne osebe pravne osebe, ki nastopa kot sponzor od 300 do 10.000 evrov.

Raziskovalca se lahko sankcionira, če izvaja klinično preskušanje na način, da pričakovane koristi pri zdravljenju za udeleženca ali za javno zdravje ne upravičujejo predvidena tveganja in neprijetnosti. Velika pozornost je namenjena zaščiti udeležencev in prostovoljni privolitvi po poučitvi. V Uredbi EU št. 536/2014 so v drugem odstavku 29. člena navedene informacije, ki se dajo udeležencu ali njegovemu zakonito imenovanemu zastopniku, kadar udeleženec ne more podati prostovoljne privolitve po poučitvi, z namenom pridobitve prostovoljne privolitve po poučitvi udeležencev. Na te informacije je potrebno biti zelo previden. Kadar ni dokazov, da je raziskovalec udeležencu kliničnega preskušanja dal vse potrebne informacije in da je pridobil prostovoljno privolitev po poučitvi v skladu z 28. in 29. členom Uredbe EU št. 536/2014, je na podlagi 18. člena Uredbe o izvajanju uredbe (EU) mogoče raziskovalca v prekrškovnem postopku sankcionirati s predpisano globo. Raziskovalec stori prekršek tudi, če ne zabeleži in ne dokumentira neželenih dogodkov ali laboratorijskih anomalij ali sponzorju ne sporoči o njih v skladu z 41. členom Uredbe EU št. 536/2014.

V skladu s 47. členom Uredbe EU št. 536/2014 sponzor kliničnega preskušanja in raziskovalec zagotovita, da se klinično preskušanje izvede v skladu s protokolom in v skladu z načeli dobre klinične prakse. Ker je v 16. točki 18. člena Uredbe o izvajanju uredbe (EU) kot prekršek definirano izvajanje kliničnega preskušanja v nasprotju s 47. členom Uredbe EU št. 536/2014, je mogoče raziskovalca oglobiti v primeru ugotovljenih pomanjkljivosti glede zahtev v poglavju 4 ICH GCP. Dodatno je kot prekršek definirano tudi, če raziskovalec nima zagotovljenega zavarovanja ali jamstva za škodo, ki bi jo utrpel udeleženec kliničnega preskušanja, kot določa 14. člen Uredbe o izvajanju uredbe (EU) (26. točka 18. člena te uredbe).

5 Izvajanje GCP-inšpekcij

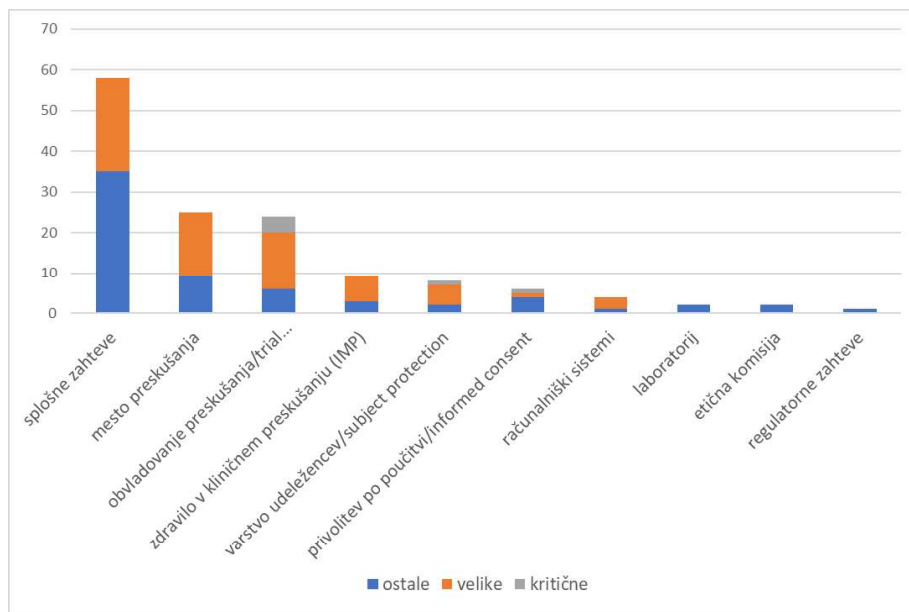
Inšpekcijski nadzor (preverjanje izpolnjevanja pogojev) je lahko redni, izredni, ponovni. Izvede se pred, med in/ali po kliničnem preskušanju na kraju samem ali na daljavo, in sicer na mestu preskušanja (pri raziskovalcu), v laboratorijih, kjer se izvajajo analize za klinično preskušanje zdravila, pri izdelovalcu zdravila in/ali pri

sponsorju oz. njegovem pogodbeniku (*Contract research organization, CRO*) (spletna stran JAZMP o kliničnih preskušanjih).

Farmaceutski inšpektor, zaposlen na JAZMP, mora enkrat letno podpisati izjavo o neodvisnosti in odsotnosti obstoja nasprotja interesov, v kateri izjavi, da pri njem ni podano nasprotje interesov ali videz nasprotja interesov, da je neodvisen od sponzorja, mesta kliničnega preskušanja in raziskovalcev, ki sodelujejo pri kliničnem preskušanju, ter oseb, ki klinično preskušanje financirajo, in je tudi sicer nepristranski, ter nima finančnih ali osebnih interesov, ki bi lahko vplivali na njegovo nepristranskost (JAZMP Delovno navodilo; 167. člen ZZdr-2).

Na nivoju EU deluje delovna skupina inšpektorjev, t. i. IWG (*Inspectors working group*), ki se 4x letno srečujejo na sestankih na Evropski agenciji za zdravila (EMA) ter se najmanj 1x letno udeležujejo skupnih izobraževanj. Tako so tudi slovenski inšpektorji enakovredni drugim evropskim inšpektorjem, opravljajo lahko inšpekcije tako doma kot v tujini in imajo pravico vpogledati v karkoli, kar je predmet nadzora (EMA, 3-year work plan for the GCP IWG).

Na inšpekcijskih nadzorih ugotovljene pomanjkljivosti se v zapisniku klasificirajo glede na to, koliko neskladni procesi, pogoji ali postopki vplivajo na pravice, varnost ali dobrobit udeležencev in/ali kakovost podatkov. Pomanjkljivosti delimo na kritične, velike in manjše/ostale (APPENDIX 5 – Grading of inspection finding). Za inšpekcije, ki se jih izvaja v okviru Evropske agencije za zdravila, ker jih zahteva odbor za humana zdravila pred izdajo dovoljenja za promet z zdravilom (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), pripravi delovna skupina inšpektorjev za GCP (*GCP IWG*) letno poročilo in v njem pomanjkljivosti predstavi grafično tudi glede na to, kje so bile ugotovljene – pri sponzorju, na mestu preskušanja ali v pogodbeni organizaciji, jih klasificira glede na kritičnost in tudi kategorizira glede na področje, pri katerem je prišlo do kršitve. Iz letnega poročila GCP IWG za leto 2021 je mogoče razbrati, koliko in kakšne pomanjkljivosti, so bile ugotovljene na GCP inšpekcijah, koordiniranih s strani EMA, pri raziskovalcih (slika 1) (Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (IWG) 2021).



Slika 1: Število in klasifikacija pomanjkljivosti, ugotovljenih v letu 2021 na GCP nadzorih na mestu preskušanja, koordiniranih s strani EMA, glede na posamezne kategorije.

Vir: Letno poročilo GCP IWG za leto 2021 (Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (IWG) 2021).

Največ ugotovljenih pomanjkljivosti je splošnih (to so pomanjkljivosti, ki jim pripišejo splošno referenco (poglavje 2 ICH GCP), na mestu preskušanja ugotavljajo tudi pomanjkljivosti, ki so odgovornost sponzorja, ki nezadostno upravlja klinično preskušanje, raziskovalci pa pogosto neustrezno skrbijo za zdravilo v preskušanju. Prav očitno je, da je skrb za udeležence nad vsemi, saj so na tem področju bile ugotovljene kritične pomanjkljivosti (varstvo udeležencev in postopki privolitve po poučitvi). Vedno bolj pomembne pomanjkljivosti se ugotavljajo tudi na področju računalniških sistemov, ki podpirajo izvajanje kliničnih študij (Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (IWG) 2021).

Če med postopkom inšpekcijskega nadzora farmacevtski inšpektor ne ugotovi pomanjkljivosti, lahko v zapisnik zapiše sklep, da se postopek inšpekcijskega nadzora na podlagi 28. člena Zakona o inšpekcijskem nadzoru ustavi. Taki primeri so redki (vir: osebne izkušnje avtorice). Običajno farmacevtski inšpektor v zapisniku navede, da je izrekel ustno opozorilo v skladu s 33. členom Zakona o inšpekcijskem nadzoru in določi rok za odpravo ugotovljenih pomanjkljivosti. Glede na teže pomanjkljivosti pa lahko izvede tudi druge ukrepe, vključno s prekrškovnimi

postopki, v okviru katerih lahko izreka globe (Zakon o inšpekcijskem nadzoru; Zakon o prekrških).

V nadaljevanju navajamo nekatere pomanjkljivosti, ki so bile ugotovljene na mestu preskušanja v Republiki Sloveniji (vir: osebne izkušnje avtorice) in je zanje odgovoren raziskovalec. Gre za prikaz najbolj splošnih pomanjkljivosti, ki jih ugotavljajo inšpektorji povsod po svetu, a so z malo pozornosti raziskovalcev in monitorjev enostavno odpravljive oz. jih je mogoče preprečiti:

- ne vzdržuje seznama ustrezno kvalificiranih oseb, katerim je razdelil pomembne naloge, povezane s preskušanjem (*delegation log*), nima dokazil/evidence o usposabljanju po GCP/protokolu ter seznanjanju raziskovalcev in ostalega osebja, vključenega v študijo, s farmakološko-toksikološkimi podatki o zdravilih v preskušanju, kar je v nasprotju s točko 4.1 in 4.2.4 ICH GCP
- ne zagotovi sprotnega poročanja – vpisovanja podatkov v eCRF v skladu s točkama 4.9.1 in 8.3.14 ICH GCP,
- ne pregleda rezultatov testiranj in ne dokumentira ocene signifikantnosti odstopanj kot določa točka 4.11.2 ICH GCP,
- ne sledi protokolu, ne upošteva vključitvenih kriterijev, kar je v nasprotju s točko 4.5.1 ICH GCP,
- ne varuje osebnih podatkov – ne anonimizira dokumentov, ki jih pošilja sponzorju, kar je v neskladju z zahtevo 2.11 ICH GCP,
- ne omogoči inšpektorju dostopa do medicinskih kartotek pacientov, vključenih v KP, kar je v nasprotju s točkama 4.1.4 in 4.9.7 ICH GCP,
- ne izvaja pridobivanja prostovoljne privolitve po poučitvi v skladu s točko 4.8 ICH GCP: podpisi udeležencev na ICF niso lastnoročno datirani, ni dokazov, da je pacient prejel svoj izvod podpisane izjave o prostovoljnem pristanku po poučitvi (ICF), izjave o prostovoljnem pristanku po poučitvi podpisane pred datumom odobritve kliničnega preskušanja,
- ne ravna z zdravili v preskušanju v skladu s točkami 4.6 in 8.3.8, 8.3.23 ICH GCP: ni podatkov o števnosti IMP na mestu kliničnega preskušanja, temperatura v omari za shranjevanje zdravil se ne spremlja/se spremlja z nekalibriranim termometrom.

Na nivoju EU so GCP-inšpektorjem na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) na voljo tudi navodila in postopki, vključno z obrazcem za pripravo zapisnika. Ta obrazec je obvezno uporabljati v primeru inšpekcij, ki se jih izvaja v okviru EMA (*On behalf of the European Medicines Agency*). Na podlagi izkušenj na področju GCP-inšpekcij smo ob upoštevanju obrazca, ki je na voljo na spletni strani EMA, in slovenskih specifičnih zahtev s področja Zakona o inšpekcijskem nadzoru

(ZIN) in Zakona o splošnem upravnem postopku (ZUP) pripravili predlog kazala vsebine zapisnika o inšpekcijskem nadzoru (EMA, GCP inspection report template; ZIN; ZUP).

1. Osnovne informacije o predmetu in lokaciji nadzora / *Administrative information*
2. Uvodne informacije / *Background and general information*
 - 2.1. Namen inšpekcije / *Reason and cause for the inspection*
 - 2.2. Reference / *Reference texts*
 - 2.3. Dokumenti, predloženi pred nadzorom / *Documents obtained prior to the inspection*
 - 2.4. Klasifikacija pomanjkljivosti / *Grading of findings*
 - 2.5. Seznam oseb, povezanih s kliničnim preskušanjem in prisotnih na nadzoru / *List of persons involved in the trial and contacted during the inspection*
3. Organizacijske zadeve / *Operational resources*
 - 3.1. Organiziranost / *Organisation*
 - 3.2. Osebe / *Personnel*
 - 3.3. Kvalifikacije in usposabljanje / *Qualifications and training*
 - 3.4. Prostorji / *Facilities*
 - 3.5. Oprema / *Equipment*
 - 3.6. Rečunalniški sistemi / *Computer systems*
4. Osnovni podatki o kliničnem preskušanju / *Administrative aspects of the trial*
 - 4.1. Odobritev s strani pristojnega organa / *National competent authority*
 - 4.2. Odobritev s strani Komisije za medicinsko etiko / *Independent research ethics committee*
 - 4.3. Druge odobritve / *Other committees, any other validation or authorisations required*
 - 4.4. Pogodbe in sporazumi / *Contract(s) and agreement(s)*
 - 4.5. Zavarovanje odgovornosti / *Insurance*
5. Dosje kliničnega preskušanja (DKP) / *Trial master file (TMF)*
 - 5.1. Izdelava, nadzor verzij in vsebina bistvenih dokumentov kliničnega preskušanja / *Production, version control and content of essential documents*
 - 5.2. Popolnost, dostopnost, vsebina in struktura dosjeja KP / *Completeness, availability, content and structure of TMF/ISF*
6. Klinično izvajanje preskušanja / *Clinical conduct of the trial*
7. Obvladovanje KP s strani sponzorja / *Management of the trial by sponsor/CRO*
8. Poročanje o varnosti / *Safety reporting*
9. Zdravilo v preskušanju / *Investigational medicinal product(s) (IMPs)/pharmacy*
10. Upravljanje s podatki / *Clinical data management*
11. Pregled izvornih podatkov / *Source data review/verification*
12. Spremljanje kliničnega preskušanja / *monitoring/Clinical trial monitoring*
13. Izvajanje pregledov in instrumentalna diagnostika / *Instrument-based diagnostics/examinations*
14. Ravnanje z biološkimi vzorci / *Clinical sample management*
 - 14.1. Biološki vzorci (na mestu preskušanja) / *Clinical samples (at investigator site)*
 - 14.2. Biološki vzorci (v laboratoriju) / *Clinical samples (at laboratory or analytical site)*
15. Laboratorij / *Laboratory*
16. Bioanalizni laboratorij / *Bioanalysis (PK) laboratory*
 - 16.1. Uporabljene metode / *Methods used*

- 16.2. Validacija metode in poročilo/*Method validation and report*
- 16.3. Rezultati/*Results*
- 17. Farmakokinetične analize/*Pharmacokinetic analysis*
- 18. Statistika/*Statistical analysis*
- 19. Poročila/*Reports*
 - 19.1. Poročilo kliničnega preskušanja/*Clinical study report*
 - 19.2. Bioanalizno poročilo/*Bioanalytical report*
- 20. Sistem kakovosti/*Quality management system*
 - 20.1. Standardni operativni postopki/*Standard operating procedures (SOPs)*
 - 20.2. Kontrola kakovosti/*Quality control*
- 21. Zagotavljanje kakovosti/*Quality assurance*
- 22. Povzetki in zaključki/*Summary, discussion and conclusion*
 - 22.1. Zaključni sestanek/*Closing meeting*
 - 22.2. Rok za odpravo pomanjkljivosti/*Deadline for the answers from the inspected institution*
 - 22.3. Povzetek ugotovitev, predhodna ocena skladnosti/*Summary and interim conclusion*
 - 22.4. Predlagani urnik nadzora/*Inspection plan/agenda*
 - 22.5. Datirani podpisi/*Date and signatures of inspectors and inspectees*
- 23. Distribucija zapisnika/*Distribution of the inspection report*

Navedene točke zapisnika so v tem prispevku predstavljene z namenom, da prikažejo kompleksnost vsebine zapisnika in okviren potek GCP-inšpekcije, kar lahko pomaga raziskovalcem in raziskovalnim organizacijam razumeti zahtevnost pogojev za izvajanje kliničnih preskušanj. Za pregled dokumentacije in pripravo tako obširnega zapisnika potrebujejo inšpektorji ustrezen čas, prostor, dostop do dokumentacije ter sodelovanje ključnih oseb na mestu nadzora. V primeru napovedane GCP-inšpekcije na mestu kliničnega preskušanja, si mora za vzeti čas tudi glavni raziskovalec.

Zaključek

Pri razvoju zdravil ne moremo mimo kliničnih preskušanj. Zelo pomembno pa je, da le-ta potekajo v skladu z najvišjimi standardi in etičnimi načeli. Raziskovalec v kliničnem preskušanju ima težko in odgovorno delo, navodila za najvišjo kakovost dela v kliničnem preskušanju pa so jasno zapisana v smernicah dobre klinične prakse in protokolu kliničnega preskušanja. V želji, da bi se raziskovalci lažje pripravili na morebitno inšpekcijo, je nastal ta prispevek, ki združuje zapisana pravila ter predstavitev izkušenj inšpektorice za dobro klinično prakso.

Literatura

- Annual Report of the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (IWG) 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2021_en.pdf
- APPENDIX 5 – Grading of inspection finding. Procedure for reporting of GCP inspections requested by the Committee for Medicinal Products for Human Use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ins-gcp-4-procedure-reporting-good-clinical-practice-inspections-requested-chmp_en.pdf. Datum dostopa: 18.9.2023
- Direktiva Komisije 2005/28/ES z dne 8. aprila 2005 o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov (UL L št. 91 z dne 9. 4. 2005)
- Direktiva 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L št. 121 z dne 1. 5. 2001)
- EMA, 3-year work plan for the GCP IWG. https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/work-plan-2021-2023-good-clinical-practice-inspectors-working-group-gcp-iwg_en.pdf. Datum dostopa: 18.9.2023
- EMA, GCP inspection report template. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/appendix-1-ins-gcp-4-procedure-reporting-gcp-inspections-requested-chmp-gcp-inspection-report_en.pdf. Datum dostopa: 18.9.2023
- Guideline for good clinical practice E6(R2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf
- JAZMP Delovno navodilo: Nepovezanost farmacevtskih inšpektorjev s poslovnimi subjekti, ki so predmet nadzora. <https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/QMS/4-0027-02.pdf>. Datum dostopa: 18.9.2023
- JAZMP: Nadzor na področju kliničnih preskušanj, spletna stran JAZMP. <https://www.jazmp.si/nadzor/klinicna-preskusanja-zdravil-za-humano-uporabo/>. Datum dostopa: 20.2.2023.
- Klavdija, Kravos (2012). Magistrsko delo: Zagotavljanje kakovosti podatkov v kliničnih raziskavah. Univerza v Ljubljani, ekonomska fakulteta. <http://www.cek.ef.uni-lj.si/magister/kravos4495.pdf>. Datum dostopa: 18.9.2023
- Klinična preskušanja, spletna stran JAZMP. <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/klinicna-preskusanja-in-socutna-uporaba-zdravil/klinicna-preskusanja/>. Datum dostopa: 20.2.2023.
- Uredba (EU) št. 536/2014 evropskega parlamenta in sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=SK>. Datum dostopa: 20.2.2023.
- Uredba o izvajanju uredbe (EU) o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 132/22). <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=URED7938>
- Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Uradni list RS, št. 54/06 in 17/14 – ZZdr-2). <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV6611>
- Procedure for reporting of GCP inspections requested by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural->

guideline/ins-gcp-4-procedure-reporting-good-clinical-practice-inspections-requested-chmp_en.pdf

Zakon o inšpekcijskem nadzoru (ZIN) (Uradni list RS, št. 43/07 – uradno prečiščeno besedilo in 40/14). file:///C:/Users/Andrijana/Downloads/2014-01-1619-2002-01-2758-npb3.pdf.
Datum dostopa: 18.9.2023

Zakon o prekrških (Uradni list RS, št. 29/11 – uradno prečiščeno besedilo, 21/13, 111/13, 74/14 – odl. US, 92/14 – odl. US, 32/16, 15/17 – odl. US, 73/19 – odl. US, 175/20 – ZIUOPDVE in 5/21 – odl. US) file:///C:/Users/Andrijana/Downloads/2021-01-0110-2003-01-0238-npb25.pdf. Datum dostopa: 18.9.2023

Zakon o splošnem upravnem postopku (Uradni list RS, št. 24/06 – uradno prečiščeno besedilo, 105/06 – ZUS-1, 126/07, 65/08, 8/10, 82/13, 175/20 – ZIUOPDVE in 3/22 – ZDeb). file:///C:/Users/Andrijana/Downloads/2022-01-0014-1999-01-3777-npb13.pdf. Datum dostopa: 18.9.2023

Zakon o zdravilih (ZZdr-2) (Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19). <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO6295>. Datum dostopa: 18.9.2023