

CERCETĂRI CLINICE

STUDIILE CLINICE ȘI ASPECTE DE MONITORIZARE

CLINICAL STUDIES AND MONITORING ASPECTS

Alina Ungureanu, Sergiu Parii, Eugeniu Nicolai, Vladimir Valica

Centrul Științific al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: alina.ungureanu@usmf.md

Rezumat

Studiul clinic reprezintă cercetarea experimentală asupra administrării produselor medicamentoase subiecților umani. Monitorizarea este procesul, în general recunoscut, ca fiind unul din principalele instrumente de prevenire și investigare a încălcărilor drepturilor omului. Monitorizarea cuprinde un grup de sarcini critice care permit evaluarea progresului și calității unui studiu clinic și garantează siguranța subiectului. Monitorul (asistentul de cercetare clinică) este principala verigă de legătură între sponsor și investigator. Monitorizarea studiului clinic este un proces continuu efectuat înainte, în timpul și după cercetare.

Cuvinte cheie: monitorizare, studiu clinic, subiect, siguranță.

Abstract

Clinical study is the experimental research on the administration of medicinal products to human subjects. Monitoring is generally recognized as one of the main tools for preventing and investigating human rights violations. Monitoring includes a group of critical tasks that allow assessment of the progress and quality of a clinical trial and guarantee the subject's safety. The Monitor (clinical research assistant) is the main link between sponsor and investigator. Clinical trial monitoring is a continuous process performed before, during and after research.

Keywords: monitoring, clinical study, subject, safety.

Studiul clinic cuprinde orice investigație efectuată asupra subiecților umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/sau alte efecte farmacodinamice ale unuia sau mai multor medicamente pentru investigație clinică, și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul sau mai multe medicamente, sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia, sau mai multor medicamente în vederea evaluării siguranței și/sau eficacității lor. Astfel de studii trebuie efectuate în conformitate cu normele de bună practică clinică (Good Clinical Practice – GCP) și cu legislația în vigoare din statul în care se desfășoară.

Monitorizarea studiului clinic este activitatea de supraveghere a evoluției studiului clinic și de asigurare că acesta este desfășurat, înregistrat și raportat în concordanță cu protocolul, procedurile standard de operare (PSO), regulile de bună practică în studiul clinic (RBPSC) și reglementările din domeniu.

Monitor (asistent de cercetare clinică) este persoana, numită de către sponsor, care supraveghează evoluția studiului clinic în concordanță cu protocolul, procedurile standard de operare, regulile de GCP și reglementările legale.

Scopul monitorizării studiului este de a verifica dacă drepturile și confortul subiecților sunt protejate, datele privind studiul care sunt raportate sunt exacte, complete și

confirmabile prin documentele sursă, studiul se desfășoară în conformitate cu protocolul/amendamentele aprobate în vigoare, cu regulile de bună practică în studiul clinic și cu reglementările legale în domeniu.

Monitorizarea poate fi efectuată în diferite moduri sau de diverse persoane sau grupuri, în funcție de mărimea și domeniul de aplicare al eforturilor de cercetare. Un comitet de monitorizare este de obicei necesar pentru a evalua desfășurarea studiului, inclusiv a datelor privind siguranța și să aprecieze obiectivele finale critice de eficacitate la diferite intervale și să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau închiderea studiului; comisia independentă pentru monitorizarea datelor trebuie să respecte PSO și să mențină înregistrări scrise ale tuturor ședințelor.

Selecția și calificarea monitorilor se referă la următoarele aspecte:

- a) monitorii sunt numiți de către sponsor;
- b) monitorii sunt instruiți corespunzător și trebuie să posedă cunoștințe științifice și/sau clinice necesare pentru a monitoriza în mod adecvat studiul; calificarea monitorului trebuie să fie certificată prin documente;
- c) monitorii sunt instruiți referitor la medicamentul pentru investigație clinică, protocolul, formularul de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză și oricare altă informație scrisă furnizată subiecților, PSO ale sponsoru-

lui, regulile de bună practică în studiul clinic și reglementările legale în domeniu.

Astfel cum rezultă din definiția dată în regulamentele GCP – monitorul este principala verigă de legătură între sponsor și investigator. Însă, activitățile de monitorizare nu sunt limitate numai la contacte cu sponsorul și investigatorul. Monitorul are nevoie să comunice cu aproape toți participanții la studiu, și de multe ori acționează în calitate de manager de proiect. Cu toate că monitorul aproape niciodată nu este văzut de subiecții studiului (cu excepția cazurilor speciale, de exemplu, atunci când monitorul instruește investigatorul privitor metoda de administrare a produsului cercetat), sarcina numărul unu a acestuia este monitorizarea respectării drepturilor și protecția bunăstării pacienților care participă la studiu.

În conformitate cu dezvoltarea succesivă a oricărui proiect de studiu clinic, în activitatea monitorului sunt mai multe etape de lucru: înainte de începerea părții clinice a studiului, în timpul studiului și după finalizarea studiului clinic.

Poate fi desfășurat studiul clinic în țara respectivă sau nu? Aceasta este una din întrebările la care monitorul trebuie să răspundă. Decizia finală depinde de mulți factori și este acceptată de managerul sponsor / CRO (Organizația de cercetare prin contract), dar, de regulă, monitorul efectuează o evaluare preliminară a protocolului de studiu și a potențialelor unități de cercetare (centre) pentru a vedea posibilitatea de a petrece studiul clinic. La evaluarea protocolului accentul se pune pe următoarele întrebări:

- *populația de studiu.* Care categorie de pacienți se presupune de a fi examinată, forma nosologică, criteriile de includere și excludere, numărul de pacienți și rata planificată pentru includerea pacienților în studiu (rata de recrutare a pacienților). Da, acești pacienți sunt în număr suficient pentru a realiza acest studiu, dar, uneori, din cauza absenței unor statistici oficiale, sau diferențe în metodele de examinare a pacientului (de exemplu, lipsa confirmării microbiologice a careva patologii) problema necesită un studiu mai detaliat sau chiar poate împiedica derularea proiectului în țară.
- *aspectele etice ale studiului.* Anume monitorul evaluând protocolul efectuează expertiza etică: în ce raport sunt terapiile și metodele de examinare propuse cu standardele etice general acceptate și practica medicală existentă. Desigur, pentru a evalua acestea din urmă, monitorul are nevoie de ajutorul unui profesionist din domeniul clinic, care poate fi, totodată, un potențial investigator. Ce terapie există deja pentru acești pacienți? Este etic de a oferi pacienților schema de tratament cercetată și metodele de control? În ce măsură acestea sunt comparabile cu schemele de tratament existente? Iată o listă foarte scurtă de întrebări la care trebuie să se răspundă: metode speciale de control presupuse, stocarea și utilizarea medicamentului de studiu, utilizarea serviciilor de laborator, respecta-

rea termenelor livrării probelor biologice, potențialele probleme legate de devamarea produselor medicamentoase, biologice etc. necesare pentru studiul clinic.

O parte semnificativă a activității monitorului are loc în «umbră», chiar înainte de primul contact (Initial Contact), cu un potențial investigator, atunci când aceasta ar trebui să estimeze numărul de centre clinice adecvate și cercetători calificați, dorința lor de a participa în proiect, numărul de pacienți potențiali în fiecare centru de studiu, capacitățile tehnice a centrului de cercetare: posibilitatea de a efectua investigații conform protocolului (de la determinarea electroliților în sânge până la efectuarea tomografiei computerizate), disponibilitatea comunicațiilor fiabile, echipamentului special (de exemplu, congelator cu capacitatea de până la -80°C), precum și posibilitatea de livrare la timp a probelor biologice la un laborator de performanță, în cazul în care se prevede utilizarea acestuia.

După examinarea protocolului de studiu și evaluarea pozitivă a posibilității de realizare a acestuia, se stabilește numărul centrelor și rata de recrutare a pacienților. Cere-rea / confirmarea este transmisă sponsorului / CRO.

Selectarea centrului de cercetare. Analizând informația necesară sponsorul decide privitor desfășurarea cercetării în țară și numește monitorul pentru studiul clinic. Se perfectează lista finală a centrelor, se determină numărul de pacienți care trebuie / pot fi înrolați în fiecare din aceste centre. În cazul în care compania nu a avut nici o experiență anterioară, cu un anumit centru, se efectuează o vizită suplimentară pentru selecția centrului (*Site Selection Visit*). Vizita poate avea loc și indiferent de experiența anterioară, pentru a verifica și pentru a discuta cerințele specifice ale protocolului și respectarea procedurilor standard de operare (PSO) ale companiei. Multe dintre întrebările ce au fost deja discutate la *primul contact (Initial Contact)*, pot fi revizuite din nou, mai detaliat, în plus, mai multă atenție este acordată RBPSC, comitetului local de etică, echipei de cercetare, aspectelor tehnice și logisticii desfășurării studiului. Se perfectează documentația și informațiile necesare referitor depunerea dosarului pentru cercetare în cadrul organelor de reglementare oficiale. La această etapă se colectează *CV-ul* științific al investigatorului principal și echipei de cercetare, denumirea și adresa exactă a centrului și bazelor clinice în care se va petrece studiul. Conform rezultatelor obținute în timpul vizitei, se ia decizia finală privind participarea centrului în proiect. Se pregătește un dosar cu materialele de cercetare, care este transmis organelor oficiale pentru examinare și aprobare.

Inițierea unui centru de cercetare. După ce a fost obținut avizul pozitiv de la organele de reglementare și comitetul de etică pentru desfășurarea studiului și a tuturor materialelor și documentelor necesare de către centru, se face vizita de inițiere (*Site Initiation Visite*). Vizita este efectuată cu scopul de a verifica dacă unitatea de cercetare are tot ceea ce este necesar pentru începerea studiului,

iar investigatorii sunt gata pentru recrutarea pacienților, în conformitate cu protocolul. Această vizită se face până la înrolarea primului pacient, cât mai aproape de începutul examinării propriu-zise. În cadrul întâlnirii se discută din nou protocolul studiului clinic, principalele sale prevederi și cele mai complexe proceduri și probleme, care până la acest moment nu au fost clare (de exemplu, întrebările ne-rezolvate după întâlnirea inițială). Criteriile de includere și excludere a pacienților, un plan calendaristic de investiga-re, regimul de dozare a preparatului de studiu, criteriile de evaluare a eficienței – acestea sunt întrebările care urmează a fi discutate în cursul vizitei respective.

Monitorul trebuie să verifice următoarele aspecte ce țin de medicamentul destinat pentru cercetarea clinică: dacă sunt acceptabile condițiile și termenul de păstrare și dacă au fost repartizate cantități suficiente; dacă medicamentul pentru cercetare este distribuit numai subiecților care au fost selectați să-l primească și aceasta se face conform do-zelor prevăzute în protocol; dacă subiecților li s-au oferit instrucțiunile necesare pentru ca utilizarea, manevrarea, păstrarea și returnarea medicamentului investigat să fie efectuată corect; dacă primirea, folosirea și returnarea me-dicamentului pentru investigație clinică la locul studiului este controlată și documentată adecvat; dacă păstrarea me-dicamentului cercetat neutilizat la locul studiului se face în conformitate cu reglementările prevăzute.

Procedura de obținere a consimțământului informat. Înainte de a începe studiul, o condiție importantă și obliga-torie este obținerea consimțământului exprimat în cunoș-tință de cauză de la toți subiecții. Pe lângă aceasta, întot-deauna se discută aspectele legate de controlul siguranței terapiei cercetate: procedurile de monitorizare și raporta-re a evenimentelor adverse (EA), în special în tot ceea ce privește înregistrarea și raportarea evenimentelor adverse grave (EAG). Referitor la EAG se recomandă de a analiza criteriile EAG, stabilind din ce moment al studiului trebuie raportate EAG (de exemplu, din momentul semnării con-simțământului exprimat în cunoștință de cauză de către pacient, sau de la administrarea primei doze a preparatului investigat), datele de contact și intervalul de timp pentru raportarea EAG. Se atrage atenția asupra efectelor secundare deja cunoscute ale terapiei studiate.

Sunt puse în discuție întrebările ce se referă la metodele de laborator de examinare, începând cu prelevarea probei de sânge și utilizarea kit-urilor de laborator, reguli privind etichetarea și ambalarea lor; interpretarea datelor și docu-mentarea procedurilor de evaluare a rezultatelor (cu alte cuvinte, cercetătorul după obținerea datelor de laborator ar trebui să evalueze relevanța clinică a acestora, să semne-ze și să dateze formularul analizei). De asemenea, se pre-vede interacțiunea cu serviciile de curierat: informații de contact, reguli pentru comandarea curierului, perfectarea documentației de însoțire. Centrul ar trebui să dispună de un număr suficient de kit-uri de laborator, nu numai pen-tru screening, dar, de asemenea, pentru vizitele ulterioare.

Pentru a evita o situație în care pacientul la momentul vi-zitei ar trebui să facă un test, în conformitate cu proto-colul, iar în laborator nu sunt instrumente pentru colectarea analizei sau transportarea acesteia. În astfel de cazuri, res-ponsabilitatea îi revine cercetătorului (nu a comandat / nu a prevăzut) și monitorului (nu a verificat).

Pentru investigator, precum și pentru monitor, este ex-trem de important să se ajungă la înțelegere înainte de stu-diu privitor cerințele față de documentația medicală pri-mară (source documents): anume ce informații trebuie să fie incluse în documentația medicală primară, ce se referă la aceasta (anamneza bolii, cartela de ambulator, peliculele roentgen, chestionarele, etc.).

Monitorul trebuie să verifice fișierul investigatorului și să se asigure că toate documentele necesare la acest mo-ment sunt prezente. Mai multe documente pot și trebuie să fie completate pe parcursul studiului, dar în acest caz, monitorul trebuie să se asigure că cercetătorul are formula-rele corespunzătoare. Nu se recomandă ca documentele re-feritoare la studiu să fie completate retrospectiv. De aceea, centrului de studiu, de la bun început, sunt furnizate toate formularele pentru completare, inclusiv un număr sufici-ent de formulare de raportare de caz (CRF).

Contractul cu centrul de cercetare poate fi amplasat într-un fișier separat, de exemplu, la șeful clinicii și la mo-mentul inițierii studiului toate problemele financiare tre-buie să fie rezolvate.

În timpul evaluării activităților care urmează, este de dorit să se «simuleze» acțiunile echipei de cercetare în ca-zul unor situații de urgență, cum ar fi deconectarea ener-giei electrice în clinică sau a liniei de telefon. Investigatorii trebuie să poată pronostica acțiunile sale și programul de tratament al pacienților incluși în studiu.

Investigatorii trebuie familiarizați cu procedurile de monitorizare, calendarul vizitelor și posibilitatea unui audit și / sau unei inspecții a centrului de cercetare. Se stabilește de la bun început procedura de arhivare a mate-rialelor studiului. Este verificată prezența documentelor și materialelor necesare, și din nou se discută întregul plan al studiului, cu un accent deosebit pe următoarele proceduri: screening-ul pacienților, randomizarea, indicarea primei doze a preparatului cercetat. Se va preciza informația de contact și data pentru următoarea vizită, de regulă, după includerea primului pacient.

Monitorizarea etapei clinice a studiului. Pentru a-și îndeplini sarcinile privitor organizarea și monitori-zarea studiului clinic monitorul este în contact perma-nent cu investigatorul prin telefon, e-mail, fax și folosind corespondența. În afară de aceasta, monitorul face vizite periodice la centrele de cercetare pentru a verifica la fața locului documentația studiului și a soluționa întrebările referitoare la cercetare. Frecvența vizitelor monitorului de-pinde de procedurile interne ale companiei, complexitatea studiului și formularul de raportare de caz, numărul de pacienți incluși în studiu. În mediu, monitorul face vizite

la centru o dată la 4-6 săptămâni, dar vizitele pot fi mai frecvente, de exemplu, la începutul și la sfârșitul studiului, la închiderea bazei de date pentru analiza statistică; dacă este necesar de a soluționa rapid întrebările apărute, iar investigatorul nu poate da un răspuns sigur.

Prima vizită, are loc imediat după includerea primului pacient. Această regulă este descrisă în PSO a multor companii farmaceutice și CRO. Este argumentat faptul, că cel mai mare număr de erori se înregistrează la înrolarea primilor pacienți în studiu. Adesea, deficiențele protocolului sau a formularului de raportare de caz se observă numai odată cu începerea cercetărilor cu implicarea subiecților. Uneori, planul de monitorizare prevede vizite la centrul de studiu după includerea primilor trei pacienți.

Înainte de a face o vizită, monitorul trebuie să fie pregătit pentru aceasta: să evalueze etapa actuală a cercetării, să răspundă la întrebările apărute în cadrul centrului dat, și dacă există întrebări ce pot fi rezolvate numai în cursul vizitei se face o listă a acestora. Se verifică fișierul studiului și se menționează care documente, formulare lipsesc sau trebuie completate, duse sau aduse din centru.

Vizita la centru se poate începe cu o discuție a celor mai acute probleme și statutul cercetării, cu trecerea ulterioară la verificarea fișierului investigatorului și formularului de raportare de caz.

Sponsorul este întotdeauna interesat să realizeze un studiu cât mai rapid posibil și cu acuratețe. Starea studiului clinic (numărul de pacienți la diferite etape de cercetare) este monitorizată, iar informația este transmisă către sponsor în mod continuu.

Se estimează numărul de pacienți incluși (randomizați) în studiu, pacienți ce au finalizat studiul, numărul de pacienți ce au părăsit timpuriu cercetarea și numărul de subiecți ce continuă studiul. Se estimează numărul de EAG raportate. La solicitarea sponsorului poate fi efectuată o evaluare mai detaliată, de exemplu, numărul de pacienți care au trecut o anumită vizită, numărul de pacienți cu un "răspuns" (efect pozitiv) ca rezultat al terapiei studiate și caracterizarea "răspunsului" (integral, parțial, lipsa efectului) ș.a.

În cazul în care centrul rămâne în urmă cu rata de recrutare a pacienților, este necesar să fie determinată cauza: cercetătorul "nu e motivat", poate există o altă cercetare competitivă, s-au efectuat schimbări în echipa de cercetare, factori administrativi etc. Chiar dacă nu există nici un motiv evident numărul de pacienți incluși este unul dintre criteriile fundamentale ale activității centrului de cercetare. În acest caz, ar trebui discutate posibilele căi de creștere a ratei de recrutare. Dacă nu va fi recrutat numărul necesar de subiecți conform protocolului pentru a determina eficacitatea și siguranța terapiei cercetate, Protocolul de studiu nu va fi îndeplinit. În acest caz, monitorul trebuie să ajute investigatorul să rezolve problema. Se recomandă să se respecte continuitatea între vizite, și anume de a fixa soluțiile la problemele care au apărut sau au fost discutate în cursul unei vizite anterioare.

A urma în tocmai protocolul de studiu, normele de cercetare acceptate pe plan internațional ICH GCP, Declarația de la Helsinki, precum și cerințele autorităților oficiale – se respectă cu strictete, în scopul de a obține date fiabile, recunoscute de comunitatea științifică internațională.

Monitorul studiului trebuie să evalueze respectarea de către investigatori a protocolului de cercetare. În timpul aprecierii îndeplinirii protocolului de studiu se verifică:– criteriile de includere / excludere pentru subiecți;

- planul și complexitatea metodelor de cercetare, prevăzute în protocol;
- procedurile de randomizare, dacă este cazul;
- procedurile de depozitare, de pregătire și de indicare a preparatului cercetat;
- criteriile de eficiență;
- criterii de siguranță;
- terapia concomitentă (corespunde cu criteriile de excludere).

Monitorul verifică documentația medicală a fiecărui pacient și fișierul investigatorului. Controlul documentației medicale, de obicei, începe cu verificarea listei de identificare pacienților. Această listă servește pentru a confirma faptul că CFR corespunde unui anumit set de documente medicale primare. În timpul desfășurării studiului pot apărea devieri de la protocol (de exemplu, data de examinare a fost deplasată), dar ar fi bine, ca acestea să fie aprobate în prealabil de către sponsor. În cazul în care devierile sau încălcările protocolului se detectează de către monitor, el trebuie să le documenteze, să le discute cu investigatorul și să transmită informația către sponsor. Atunci când încălcarea este foarte gravă, acest lucru se raportează imediat.

Cea mai mare parte a timpului la centrul de cercetare monitorul se ocupă de verificarea datelor (*Source Document Verification*). Prin această procedură monitorul se asigură că toate informațiile menționate în CRF, sunt confirmate prin datele din documentația medicală primară. Există o regulă generală acceptată în derularea studiilor clinice: «Ceea ce nu este documentat – nu există.» Cât de minuțios trebuie verificat CRF este determinat în Planul de monitorizare, în prezent, de obicei, se realizează verificarea datelor 100%. Pentru ca vizita monitorului să fie mai eficientă, investigatorul trebuie să completeze toate formularele posibile și secțiunile relevante / paginile din ele, la momentul întâlnirii cu monitorul. Faptul de verificare a anumitor CRF și compartimentelor acestora se fixează de către monitor în formulare speciale, care apoi sunt atașate la raportul monitorului privind vizita la centru. Erorile și neajunsurile detectate în completarea CRF sunt fixate într-un formular special, iar un număr semnificativ de obiecții, de obicei, este înlăturat în timpul vizitei (de exemplu, data greșită, indicarea tratamentului concomitent greșit se corectează, etc.). Astfel, se estimează acuratețea și cât de complet au fost transferate datele în CRF. O atenție deosebită este acordată datelor asociate cu evaluarea criteriilor de eficiență. Procedura de verificare a datelor este

foarte importantă – deoarece anume informația din CRF se introduce în cele din urmă în baza electronică de date pentru prelucrarea statistică a acestora și evaluarea finală a eficacității și siguranței tratamentului cercetat. Această procedură, precum și verificarea respectării protocolului se efectuează pentru ca rezultatele cercetării să fie fiabile.

Consimțământul informat în scris (CIS) este întotdeauna verificat la toți pacienții incluși în studiu. Consimțământul informat în scris trebuie să fie obținut de la toți pacienții incluși în studiu înainte ca subiectul să intre în experiment și înainte ca vreo procedură legată de experiment să fie declanșată. În cazul unui test de selecție, care presupune colectarea probelor biologice înainte de recrutare pentru studiu, este nevoie de două tipuri de formulare de consimțământ, unul pentru colectarea de probe biologice și analiză, iar celălalt pentru participarea la studiu în cazul obținerii unor rezultate de laborator ce corespund criteriilor de includere. Subiecții care sunt neeligibili la selecția inițială (din rațiuni medicale) vor trebui să primească consiliere, precum și orice tratament și continuare a consilierii necesare.

- Formularul consimțământului informat trebuie datat și semnat personal de către participantul la studiu și/ sau de către reprezentantul legal al acestuia precum și de investigator/ persoana desemnată responsabilă cu aplicarea procedurilor de obținere a consimțământului.
- Dacă subiectul sau reprezentantul său legal nu știu să citească, este necesară prezența unui martor imparțial care să fie prezent de-a lungul întregului proces de obținere a consimțământului. După obținerea aprobării orale din partea subiectului sau a reprezentantului său legal, martorul trebuie să semneze și să dateze personal formularul de consimțământ informat și să ateste că informația a fost corect explicată și aparent înțeleasă, precum și că consimțământul a fost dat în mod liber de către subiect și/ sau reprezentantul său legal. Subiectul și/ sau reprezentantul său legal trebuie să semneze și să dateze personal formularul dacă sunt capabili.
- Subiectul studiului și/ sau reprezentantul său legal vor primi o copie a formularului semnat și datat, precum și orice altă informație scrisă.
- Originalul formularului de consimțământ informat trebuie păstrat în dosarul Investigatorului împreună cu datele despre subiect.

Subiecții studiului și/ sau reprezentanții lor legali vor continua să fie informați pe durata studiului de apariția unor noi rezultate sau informații referitoare la medicamentul investigat, care ar putea avea vreo consecință asupra participării lor la studiu, vor primi formulare actualizate precum și copii ale amendamentelor.

Se verifică întrebările referitoare la **siguranța terapiei cercetate**, cât de complet și corect au fost oglindite informațiile cu privire la evenimentele adverse (EA) în formularul de raportare de caz (CRF), și mai ales EAG. În

cel din urmă caz, monitorul verifică, de asemenea, dacă investigatorul nu a ratat vre-un EAG și dacă el a interpretat în mod corect evenimentele pe parcursul bolii pacientului.

Toate evenimentele adverse grave (EAG) trebuie raportate de către investigator imediat (în 24 de ore) monitorului clinic coordonator, precum și, când este cazul, sponsorilor, chiar dacă evenimentul advers nu are legătură cu tratamentul.

Investigatorul trebuie, de asemenea, să respecte reglementările în vigoare locale referitoare la EAG prin raportare către autoritățile sanitare, autoritățile de reglementare și către CEI specificate în protocol.

Identitatea subiecților va fi protejată când se vor transmite informațiile.

- Se va face o notificare transmițându-se prin fax, email un raport de urgență privind un eveniment advers grav (formular special pentru studiu) și/ sau prin telefon.
- Orice informație relevantă referitoare la EAG care apare după ce formularul de raport a fost transmis (rezultat, descriere precisă a antecedentelor medicale, rezultatele investigației, copia fișei de spitalizare, etc.) trebuie înaintate monitorului clinic și sponsorului. Pentru raportarea deceselor, investigatorul trebuie să furnizeze sponsorului/ CE informația suplimentară solicitată cum ar fi raportul de autopsie și rapoartele medicale finale.

În conformitate cu normele GCP sponsorul informează despre toate EAG înregistrate în lume, care s-au dezvoltat în rezultatul utilizării produsului investigat. Această informație sub formă de rapoarte speciale este transmisă investigatorului. Investigatorul face cunoștință cu acest raport și îl transmite comisiei locale de etică, iar o copie a raportului este păstrată în fișierul investigatorului.

Evidența preparatului medicamentos studiat. Verificarea condițiilor de depozitare și evidența preparatului cercetat este un element important al monitorizării. Respectarea acestor condiții influențează direct siguranța subiecților. Imaginați-vă că frigiderul în care s-a depozitat preparatul de studiu a fost dezghețat, din neglijența cuiva, iar apoi repornit, și nimeni nu ar ști despre asta. Atunci pacienților le poate fi administrată o substanță inefficientă, și posibil chiar toxică. Obligațiunea investigatorului este de a păstra:

- medicamentul în locul de acces restricționat, în strictă conformitate cu cerințele protocolului de studiu. Investigatorul trebuie să documenteze toate manipulările legate de preparatul de studiu, cu ce scop se utilizează mai multe forme care diferă după design în diferite studii, dar similare, în esență:
 - chitanțele privitor primirea preparatului;
 - registrele de eliberare / returnare a preparatului pacienților;
 - registrele de administrare a preparatului;
 - acte privitor distrugerea preparatului sau transmiterea acestuia sponsorului.

Investigatorul trebuie să păstreze toată corespondența aferentă ce ține de preparat, precum și facturile de transport aerian corespunzătoare.

Monitorul trebuie să verifice:

- condițiile de păstrare a preparatului medicamentos studiat;
- documentația de evidență;
- conformitatea administrării preparatului numărului randomizat al pacientului;
- disponibilitatea cantității suficiente de preparat și termenul lui de expirare;
- siguranța plicurilor cu codurile terapiei studiate, dacă acestea sunt utilizate în studiu.

Verificarea fișierului investigatorului (conform GCP).

Se verifică disponibilitatea și completarea documentelor relevante, disponibilitatea versiunilor actuale: acordul de confidențialitate; CV-ul investigatorului principal și co-investigatorului; formularul CIS aprobat de către Comitetul de Etică; aprobarea studiului clinic de către Comitetul de Etică; lista membrilor Comitetului de Etică; aprobarea modificărilor la protocol de către Comitetul de Etică (dacă este cazul); aprobarea studiului clinic de către Ministerul Sănătății și AMDM; polița de asigurare pentru subiecții în studiu; protocolul studiului semnat cu toate modificările; broșura investigatorului; valoarea normală a indicilor de laborator; certificatul de autorizare a laboratorului; registrul screeningului sau pacienților incluși; lista de identificare a subiecților din studiu; registrul de distribuire a preparatului; registrul de specimene a semnaturilor investigatorilor; registrul de divizare a responsabilităților și atribuțiilor în centrul de cercetare; registrul de vizite a subdiviziunii de cercetare; rapoartele EAG; scrisorile de corespondență.

În cazul dacă au avut loc modificări în componența echipei de cercetare, de la vizita precedentă, se verifică documentele relevante (CV, introducerea modificărilor în registrul de specimene a semnaturilor investigatorilor și registrul de divizare a responsabilităților și atribuțiilor în centrul de cercetare); corespondența investigatorului cu Comitetul de Etică.

De asemenea, sunt discutate schimbările în serviciile laboratoarelor implicate, precum și necesitatea centrului în materiale consumabile.

Monitorizarea studiilor după terminarea etapei clinice. Finalizarea studiului. După finalizarea etapei clinice a studiului începe colectarea formularelor de raportare de caz (CRF) rămase în centru și soluționarea problemelor de studiu clinic nerezolvate, închiderea bazei de date pentru analiza statistică ulterioară. Perioada de închidere a studiului poate dura de la câteva săptămâni până la câteva luni. La sfârșitul acestei perioade, monitorul va face o vizită la centrul de cercetare așa-numita Close-out Visit, și anume vizita finală, care, la rândul său, poate dura chiar mai mult de o zi. De fapt, trebuie să fie verificată toată documentația acumulată și să fie clarificată situația cu toate materialele clinice rămase.

Sarcinile monitorului în cursul acestei vizite:

- evaluarea documentației de bază a studiului (*File Explorer*);
- verificarea evidenței preparatului testat și a consumabilelor;
- asigurarea distrugerii sau returnarea produsului cercetat neutilizat și flacoanelor / ambalajelor goale ale acestuia;
- verificarea integrității și returnarea sponsorului plicurilor cu codurile terapiei cercetate (dacă este cazul);
- în comun cu investigatorul sunt stabilite condițiile de arhivare a documentelor studiului, posibilitatea petrecerii inspecției și publicațiile ulterioare.

După această vizită, monitorul perfectează un raport și transmite o scrisoare finală investigatorului.

În cadrul CȘM, Laboratorul Evaluare preclinică și clinică a medicamentelor se efectuează conform regulamentului și funcțiilor stabilite servicii de asistență în domeniul studiilor clinice: selectarea centrelor de cercetare și a investigatorului principal; elaborarea protocolului studiului clinic (SC) și a broșurei investigatorului; comunicarea cu organele de reglementare (AMDM, Comitetul de Etică în procesul de autorizare, derulare și finisare a SC); training a echipei de cercetare și monitorizarea SC; prelucrarea statistică a rezultatelor SC și consultanță în elaborarea raportului SC etc.

Până la etapa actuală echipa din CȘM a coordonat 2 studii clinice sponsorizate de producători indigeni:

1. Evaluarea eficacității și inofensivității preparatului medicamentos Neamon-hepa, capsule, ca adjuvant în terapia complexă a cirozei hepatice.
2. Studiul proprietăților citoprotectoare (chimio-, radioprotectoare) a emulsiei orale Flamena 100 ml la pacienții cu cancer mamar și cancerul organelor reproductive supuse chimio- sau radioterapie

Concluzii

Un studiu clinic este important prin scopul lui inițial, acela de a demonstra calitatea unor noi medicamente pentru a vindeca sau a ameliora considerabil boala. Fără realizarea acestor studii nu pot fi obținute date corecte și măsurabile privind vindecarea, indicațiile și reacțiile adverse. După efectuarea fazelor studiului clinic (ori bioechivalență) medicamentul poate fi aprobat, înregistrat și prescris bolnavilor în condiții de siguranță.

Misiunea monitorizării studiilor clinice constă în optimizarea calității desfășurării studiului clinic, de creare și menținere a unui mediu științific și medical de înaltă performanță bazat pe integritate, onestitate și profesionalism conform principiilor de Bună Practică în Studiul Clinic.

Bibliografie

1. Ordinul MSRM nr. 648 din 12.08.2016 „Cu privire la reglementarea autorizării desfășurării studiilor clinice în Republica Moldova” <http://amed.md/ro/law/ordinul-msrm-nr-648-din-12082016>.
2. Orientări detaliate privind stabilirea, verificarea și prezentarea rapoartelor asupra evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman („SC-3”). Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, 2011 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011c172_01ro.pdf.
3. Regulile pentru buna practică în studiul clinic (ICH Guide For Good Clinical Practice). Chișinău. 2002. 195 p. http://amed.md/tc_user_files/file/Anexa%20la%20ordin%2022%202006.pdf.
4. Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului european și al Consiliului din 16 aprilie 2014 privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman. Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, 2014, <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg2014536/reg2014536ro.pdf>.
5. Țurcanu L., Parii S., Valica V., Toma-Cojocaru M. Aspecte actuale ale studiilor clinice. În: Revista Farmaceutică a Moldovei. Chisinau, 2010, nr. 1-4, p. 30-37.
6. A practical guide to FDA GCP for investigators. [Ghid practic pentru Bună Practică medicală a FDA pentru investigatori]. Neher and Hutchinson, eds. Brokwood Medical Publications Ltd, Surrey, UK, 1993.
7. ICH guideline for Good Clinical Practice [Directivele ICH de Bună Practică Medicală], recomandată spre adoptare în Etapa 4 a Procesului ICH în 1 mai 1996 de către Comitetul Director al ICH.
8. WHO guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trial on pharmaceutical product. [Directivele Organizației Mondiale a Sănătății pentru Bună Practică Medicală în domeniul studiilor asupra produselor farmaceutice], World Health Organization, Geneva, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850: 97-137)
9. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Москва. 2002. 357 с.
10. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. Клинические исследования лекарственных средств. Киев, 2006, 456 с.
11. Фирсов И.С., Мохов О.И. Мониторинг клинического исследования. В: Качественная клиническая практика. г. Москва, №2, 2002.