

"When the facts change, I change my mind," Winston Churchill

מומחים בתעשיית הפארמה מתייחסים לעידכון הנוכחי של ה-GCP כאבן דרך משמעותית באימוץ עקרונות של Quality by design ו-Quality risk management. מאז העדכון האחרון של ה-ICH\_GCP לפני 19 שנה, סביבת הניסויים הקליניים השתנתה באופן מהותי. מספיק אם נזכור את היקף השימוש באינטרנט לפני 19 שנה, כדי להבין את גודל השינויים שחלו בשני העשורים האחרונים. תוסיפו לכך smart phones, Electronic data capture, real time review of clinical trials, פיתוח תרופות שהופך להיות יותר ויותר מאמץ גלובאלי של ארגונים חובקי עולם או חברות טכנולוגיות שנכנסו כשחקנים חדשים לתחום. ההתפתחות הטכנולוגית העצומה מאזנת אל מול העלייה במורכבות ובמחיר של הניסויים הקליניים, היוצרים לחץ על היזמים, ומול הקפדנות הרגולטורית ודרישות האיכות המחמירות. המעורבות העולמית בפיתוח תרופות מצריכה חלוקה גדולה יותר של משימות לצוותים פונקציונאליים רבים יותר, בין ארגונים וספקים רבים יותר ובין מקומות גיאוגרפיים שונים. בצד החיובי, ההתפתחות הטכנולוגית מציעה הזדמנויות חדשות ליזמים לקדם גישות חדשניות בניהול מחקרים קליניים.

בעדכון הנוכחי, Quality by design ו-risk based quality management הן כעת גישות מומלצות לאימוץ ע"י היזמים וסטנדרטים חדשים מוגדרים על מנת לאפשר שימוש בכלים של IT וניהול של electronic records ו-essential documents.

התוספת הנוכחית ל-ICH GCP מביאה קונספט חדש. היא מציינת את הצורך לתהליכים מבוססים שיקשרו את ה-GCP עם המציאות כמו validation of computerized systems or centralized monitoring, ובנוסף התאמה ומודרניזציה של תהליכים ותיקים כמו clinical trial oversight

הנושא הבולט ביותר הינו quality management, והתוספת ל-GCP מאמצת באופן מלא את ה-quality by design & risk based approaches. איכות המחקר הקליני חייבת להיות מובטחת באמצעות תכנון זהיר של המחקר המבוסס על עובדות. תכנון יעיל ואפקטיבי של המחקר צריך להיות נתמך בכלים ותהליכים שימנפו את נסיון העבר ונתונים עדכניים ולמנוע מצבים של דרישות לא ריאליסטיות (למשל ב-inclusion exclusion criteria) הגורמים ל-compliance נמוך וריבוי של protocol amendments.

## 5 - Quality management

בפעם הראשונה, מתייחס ה-GCP ל-QM בקונטקסט של risk based. גישה זו, שתיושם הן ב-QC / monitoring והן ב-QA / Auditing מבקשת לזהות ולתעדף סיכונים ולמקד את הפעילויות במחקר בסיכונים המהותיים ולא באלו הזניחים. לשם כך מגדירה התוספת את הפעילויות החדשות הבאות

1. Critical process and data identification
2. Risk identification
3. Risk evaluation
4. Risk control (mitigation actions)
5. Risk communication
6. Periodical risk review

## 7. Risk reporting

הערכת הסיכון היא כמובן פעולה העלולה להיות סובייקטיבית. לשם כך יש להשתמש בגישה המקובלת:

1. **Likelihood** that a risk or failure mode materializes
2. **Impact** on subject's safety, rights and data integrity and reliability
3. **Detectability** – extent to which such threats or errors are detectable

מסר חזק וחשוב בתוספת מתייחס לתכנון המחקר בצורה יעילה, ורומז שיותר מדי מחקרים קליניים מתוכננים בצורה מסובכת מדי שמפחיתה מעילותם. לעניין איסוף הנתונים, קוראת התוספת לעזוב את ה- paper CRF ולעבור ל- eDC על מנת לאפשר ליזם קבלת אינפורמציה ב- real time ובהכרח לעודדו לקבלת החלטות מודעות וזריזות.

חשוב לציין כי התוספת מתייחסת לגישת ה-risk based כעיבוד מתמשך של לקחי העבר ואופטימיזציה של תהליך סקר הסיכונים

### 5.5 – Trial management, record keeping

איכות הנתונים הינה אבן פינה ב- GCP מאז ומעולם. התוספת מתייחסת לנקודה זו בבואה להמליץ על שיטות ממוחשבות בניהול המחקר הקליני ומציינת מפורשות כי בכל ארוע של שינוי בתכנון המחקר, בביצוע שלו או במערכות התומכות בו, אמינות הנתונים ואיכותם חייבת להבחן על מנת למזער סיכונים אפשריים. התוספת מדגישה את הצורך ב- SOP ובהדרכה ראוייה של כל העוסקים במחקר (5.5.3)

### Extent and Nature of Monitoring

#### 5.18.3 –

נושא ה-RBM נדון זה זמן רב ואולי היתה ציפייה שהתוספת תגדיר בצורה ברורה את השימוש בשיטה זו. אך לא כך הוא. הניסוח הינו מעורפל למדי – השילוב בין on site ל – centralized monitoring מוגדר כ: may be appropriate מבלי לתת יותר פרטים או הנחיות בנוגע לתמהיל הנכון בין השניים והאם הוא בכלל נדרש. מצד שני, RBM הינה גישה שיש להשתמש בה בהתאמה ספציפית למחקר ולכן גישת הרגולטור משאירה את האחריות להחליט על התמהיל האופטימאלי והאסטרטגיה לניהול המחקר בידי היזם. (5.18.3)

אסטרטגיה של RBM יכולה להצליח רק אם נבנתה מערכת QM מתאימה, רק אם יש תוכנית ניהול סיכונים ובתנאי שהוכחה יכולתו של היזם להפעיל oversight בשטח. צוותי הניטור צריכים לדעת ולהבין את הרציונאל לפיו נבחרה בשיטת ניטור מסויימת על מנת לבצע את עבודתם כראוי.

השימוש בגישת ה-RBM מחייבת את היזם לתעד, לבחון ולארכב כל תוצאה, החלטה או פעולה הנובעת מתהליך של centralized monitoring process. בנוסף, בגלל האופי המיכני והחוזר על עצמו של המערכות התומכות ב-centralized monitoring, בחינה של הדוחות צריכה להעשות בעזרת קריטריונים אובייקטיביים ואחידים. אחרת, עלול להיווצר סיכון שאבחנות דומות או סיגנלים מסויימים יהיו מקובלים במקרה אחד אבל לא באחר. אם מצב כזה קורה, גישת ה-centralized monitoring לא תוביל לשיפור האיכות, אלא תוסיף סיכון וירידה ב-compliance.

### CRO oversight

בעניין זה התוספת הינה מאד תמציתית

*“The sponsor should ensure oversight of any trial-related duties and functions carried out on its behalf.”<sup>1</sup>*

תמיד ידענו שהאחריות על המחקר הינה של היזם ובכל זאת התוספת מכניסה הדגשה של נקודה זו ומחייבת את היזם לתעד את אישורם של ספקי המשנה שלו (דהיינו ה-CRO) לקבל על עצמם את האחריות שמואצלת עליהם

תרגום חופשי מתוך מאמר

<http://www.appliedclinicaltrials.com/ich-gcp-goes-risk-based?pageID=1>

הוספתי שינויים והערות והשמטתי חלקים בהתאם לדעתי ומבלי לנסות לדבוק בטקסט המקורי.