

Clinical trial GCP – English original

The Drug Candidate and some Background...

The company is excited about its new drug candidate for depression. Although the market is now filled with newer anti-depressants, this one is different. The compound blocks (simultaneously and with equal potency) the reuptake of all three major neurotransmitters: serotonin, norepinephrine, and dopamine. The marketing group came up with a great name, “Tri-amine”; i.e. blocks three neurotransmitters reuptake systems and the drug is an amine. Wow, novel!

The drug candidate was designed by a discovery chemist and tested by a CNS pharmacologist to have the same profile for interactions with receptors in the brain and major organs as the market leading anti-depressant. It was predicted to have few side effects and that has turned out to be the case. However, due to the block of reuptake of all three major neurotransmitters, the onset of action in relieving depression occurs in 2 days, vs. 2 weeks for other anti-depressants. This is the therapeutic breakthrough that the field was waiting for. Furthermore, effectiveness was seen in over 90% of treated patients in phase II trials, vs. a maximum of 66% response rate with market leaders.

Clinical trial GCP – Russian translation

Кандидат в лекарства и немного истории...

В компании царит возбуждение по поводу нового потенциального лекарства от депрессии. Хотя на рынке сейчас полно более новых антидепрессантов, этот представляет собой нечто особенное. Это соединение блокирует (одновременно и с одинаковой эффективностью) повторное накопление трех основных нейротрансмиттеров: серотонина, норадреналина и дофамина. Группа маркетинга изобрела отличное наименование: «Три-амин», которое означает, что относящийся к группе аминам лекарственный препарат блокирует три системы обратного захвата нейротрансмиттеров. Ура! Новинка!

Химик-исследователь разработал это вещество-кандидат на применение в качестве лекарственного препарата (а фармаколог из отдела лекарственных препаратов для лечения болезней центральной нервной системы провел соответствующие испытания) таким образом, чтобы оно взаимодействовало с рецепторами мозга и основными органами тела точно так же, как и лидирующий в настоящее время на рынке антидепрессант. По прогнозам, это лекарство должно было иметь незначительное число побочных эффектов, что впоследствии и подтвердилось. Однако, поскольку оно блокировало обратный захват всех трех основных нейротрансмиттеров, проявление его антидепрессивного действия начинается уже через два дня после приема, а не через две недели как в случае с другими антидепрессантами. Налицо тот самый

| | |
|--|--|
| <p>The general “drug product profile” looks good too: once a day dosing, a small caplet, no interaction with foods, and a prolonged half-life with only three major metabolites evident. No drug-drug interactions have been noted in Phase I or Phase II studies. The C.O.P.s are \$0.15 per day of dosing. Manufacturing scale-up has the synthesis down to 8 steps.</p> <p>The need for this compound is great. It is expected to fill the gap left when the company’s lead candidate (with a similar pharmacological profile, but different chemical structure) died (actually was killed) in the middle of its Phase II by a successful patent attack. Unsigned and uncompleted laboratory notebooks couldn’t defend the company’s patent case. A newly instituted “Discovery Research Quality and Compliance” program, including a notebook policy, was rapidly put into place. Discovery Research QC and the pre-clinical Quality Assurance department have assured the viability of Triamine’s patent.</p> | <p>прорыв в методах терапии, которого ждала вся отрасль. Но и это еще не все: испытания на этапе II клинических испытаний показали, что его эффективность у прошедших лечение пациентов составляет 90%, тогда как лидирующие на рынке лекарства показывают не более 66%.</p> <p>Общая «карта назначений» лекарственного препарата также выглядит неплохо: прием один раз в день маленькой таблетки в форме капсулы, никакого взаимодействия с пищей и длительный период полувыведения, причем обнаружено всего три крупных метаболита. Во время исследований на этапах I и II не выявлено никакого взаимодействия с другими лекарствами. Стоимость продукции – 15 центов на одну дневную дозу. За счет масштабирования процесса производства удалось свести синтез всего к 8 шагам.</p> <p>Потребность в этом препарате огромна. Ожидается, что он заполнит пробел, образовавшийся после того, как ведущий кандидат на новое лекарство компании (со схожими фармакологическими характеристиками, но с иным химическим составом) приказал долго жить (вернее, был уничтожен конкурентами) в самый разгар испытаний этапа II в результате успешного патентного иска. Неподписанные и незаконченные лабораторные журналы не смогли защитить компанию в патентной тяжбе. Быстро вводится в действие новая программа «Качества исследований и их соответствия требованиям», которая предусматривает и инструкции по ведению журналов. Отдел контроля качества при проведении исследований и Отдел гарантии качества при доклинических</p> |
|--|--|

| | |
|---|--|
| <p><u>The Development Status...</u></p> <p>All pre-clinical work is complete, including a beautiful toxicology package with no hits in the genetic tox. battery and no tumors in the two-year rodent carcinogenicity studies. The Phase I and II studies have gone without a hitch, with a great deal of credit given to the teams that recovered quickly from the disastrous patent loss situation with the previous candidate and employed all of the same trial designs and case report forms for the present studies. As a result, Triamine has moved quickly in development. The global Phase III trial is now nearing completion. Eighteen Principle Investigators were recruited, including three “Mega Opinion Leaders”. One of these opinion leader psychiatrists is especially important to the company because he is the largest prescriber for the company’s anti-psychotic drug; over a million dollars a year! His name is Dr. Marcus (fictional of course...). The local sales reps. call him, “My Million Man Marcus!”</p> | <p>исследованиях уверяют в жизнеспособности патента на «Триамин».</p> <p><u>Состояние разработки...</u></p> <p>Все доклинические исследования закончены. Их результаты включают замечательный комплект документации по токсикологическим исследованиям, в котором не отмечено никаких проблем в части генетических побочных эффектов токсикологического происхождения и ни одного случая опухоли в процессе двухлетних испытаний препарата на канцерогенные свойства на грызунах. Исследования этапов I и II прошли без сучка и без задоринки к чести научно-исследовательских групп, которые быстро пришли в себя после катастрофической потери из-за патентного иска в ходе испытаний предыдущего вещества-кандидата в лекарственные препараты и применили для нового препарата все прежние схемы испытаний и формы отчетности по истории лечения пациентов. В результате разработка триамина продвигалась быстрыми темпами. Сейчас уже близится к завершению этап III клинических испытаний, проводящийся в глобальных масштабах. На работу приняты восемнадцать руководителей тем, в том числе три «супер-авторитетных эксперта». Один из этих авторитетов в области психиатрии особенно важен для компании, поскольку он выписывает наибольшее количество рецептов на ее лекарства против психозов: более чем на миллион долларов в год! Его зовут Доктор Маркус (имя, конечно, вымышленное...). Торговые представители компании на местах зовут его не иначе, как «Мой Миллионник Маркус!» или МММ.</p> |
|---|--|

The Situation...

MMMM has done many psychiatric-type trials for many companies. He is very well published, and most often is the lead author. He is an “opinion leader” speaker for the company at their sponsored symposia and other professional meetings. His ability to enroll patients is renowned in the industry and in academia. In fact, he enrolled over 25% of the patients in the Triamine, pivotal, Phase III trial; i.e. his site is the pivotal site for Triamine. Most importantly, one can always count on MMMM to have “finisher patients”, and data and reports that are sent in on time. He also has a high “responder rate” among his patients, which, of course, is good for the drug’s therapeutic profile! Lastly, clinical trial site monitors and Clinical Research Associates (CRAs) and the QA group auditors like going to his site since they rarely find anything wrong and, “He’s always so friendly and helpful!”

Not unexpectedly, MMMM has now been targeted by the FDA for a Principle Investigator Site inspection due to his high enrollment for the Triamine study. The FDA is also interested in MMMM because he is also the highest enroller for two other anti-depressant drugs in

Ситуация...

МММ провел множество клинических испытаний психиатрических лекарств в интересах многих компаний. Его много публикуют, причем в большинстве случаев он возглавляет список авторов. В качестве «авторитетного эксперта» компании он выступает на оплачиваемых ею симпозиумах и других конференциях для профессионалов. Его талант привлекать пациентов для клинических исследований славится и в отрасли, и в научных кругах. Собственно, он завербовал более 25% пациентов для участия в основном испытании триамина - испытании этапа III. То есть, его клиника и является основным центром для испытаний триамина. Но самое важное, что на МММ можно положиться: у него всегда найдутся «образцовые» пациенты, а его данные и отчеты поступают вовремя. Кроме того, его пациенты показывают высокий «процент положительной реакции на лекарства», что, естественно, благоприятно сказывается на репутации лечебных свойств лекарства! И, наконец, представители органов по контролю над центрами по проведению клинических испытаний, аудиторы, проверяющие вспомогательный научный персонал клинических исследований, и аудиторы Группы гарантии качества любят посещать его клинику, потому что там они редко находят какие-либо недостатки, а также потому, что «Он всегда так любезен, так предупредителен!»

Нет ничего удивительного в том, что Администрация по продуктам питания и лекарствам США (FDA) избрала МММ в качестве объекта для инспекции места работы руководителя темы в связи с большим количеством пациентов, которых он записал на

| | |
|---|--|
| <p>development with other companies. MMMM’s site is the first of three sites to be inspected by the FDA field and central office inspectors as part of the final approval process for Triamine’s NDA.</p> <p>The company’s QA Auditors and the Site Monitors from the contract research organization and the company’s lead CRA and an Area Quality Coordinator have all converged on MMMM, 2 weeks prior to the FDA scheduled inspection. Their purpose being: “Just to tighten things up a bit since no one had been at the site for the last three months”, said the study monitor. “Actually, I’m new to this site, since we’ve had a lot of monitors quit in the last year and we’re all stretched pretty thin right now. I was told not to worry, because, he’s such a great clinical researcher”.</p> <p>The company CRA also voiced the same sentiments: “We’ve kind of let him slip too because of our all out focus on writing new SOPs as result of the recent company merger with another company. You know, the “Harmonize Operations-Harmonize Optimally” initiative between the companies. This has been our top priority, the “Ho-Ho Initiative”, as we call it! But, as she said, ‘He’s such a great clinical researcher’. Really, he’s been</p> | <p>исследование триамина. FDA обратила внимание на MMM еще и потому, что он зачислил также наибольшее количество пациентов для участия в испытаниях двух других антидепрессантов, разрабатываемых другими компаниями. Клиника MMM оказалась в числе первых трех исследовательских центров, избранных для проверки инспекторами местных и центрального отделений FDA в рамках итогового процесса выдачи положительного решения по заявке на новый лекарственный препарат (триамин).</p> <p>За две недели до запланированной инспекции FDA в клинику MMM съехались аудиторы системы гарантии качества компании, контролеры исследовательских центров из нанятой по контракту исследовательской организации, ведущий специалист компании по контролю работы вспомогательного научного персонала клинических исследований и контролю качества помещений. Их цель, как заявил контролер испытания, - «просто подтянуть кое-что, так как за последние три месяца центр никто ни разу не посещал». «Собственно, я в этом центре новичок, поскольку за последний год у нас уволилось много контролеров, и у нас сейчас напряженка. Мне сказали, что можно не беспокоиться, потому что он отличный специалист по проведению клинических испытаний».</p> <p>Специалист компании по контролю работы вспомогательного научного персонала высказалась в том же духе: «В его случае мы тоже слегка ослабили контроль, потому что сейчас у нас все направлено на разработку новых стандартных операционных процедур (СОП) после недавнего слияния с другой компанией. Ну, вы знаете, в рамках инициативы «гармонизации производства и</p> |
|---|--|

| | |
|---------------------|--|
| great in the past!” | оптимальной гармонизация» (ГПОП) между компаниями. Так что сейчас наш основной приоритет – это инициатива ГПОП, как мы ее называем». Но, сказала она, «он отличный специалист по проведению клинических испытаний. В самом деле, он здорово себя показал!» |
|---------------------|--|