

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

I. Úvod

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Forma kurzu a studijní materiály

Videopřednášky

Strukturované výukové bloky s odborným výkladem lektora

PDF podklady k přednáškám

Shrnutí klíčových informací a pojmů v přehledné formě, včetně slovníčku

Studijní text

ICH Harmonised Guideline for Good Clinical Practice E6(R3) – doporučený plný text k prostudování

Závěrečný test

Ověření porozumění základním principům klinické praxe a obsahu kurzu

Obsah kurzu

I. Úvod

II. Základní principy

III. Annex 1

- Kapitola 1 – Institutional Review Board/Nezávislá Etická Komise
- Kapitola 2 – Zkoušející
- Kapitola 3 – Zadavatel
- Kapitola 4 – Správa dat – Zkoušející a Zadavatel

Doplněk A – Investigátorská brožura

Doplněk B – Protokol

Doplněk C – Základní dokumenty pro provádění klinické studie

Definice správné klinické praxe (GCP)

- Mezinárodně uznávaný standard pro
 - plánování,
 - zahájení,
 - provádění,
 - zaznamenávání,
 - dohled,
 - hodnocení, analýzu a hlášení klinických hodnocení.
- Cílem GCP je:
 - ochrana práv, bezpečnosti a důstojnosti účastníků studií,
 - zajištění kvality a důvěryhodnosti získaných dat.



Rozpoznatelnost a kvalifikace dle GCP

- Každý, kdo se účastní vedení KS, musí být:
 - **vzdělaný, proškolený a zkušený** ve svěřených úkolech.
 - GCP školení je povinné pro celý tým.
 - Musí být zaveden systém řízení kvality (SOP, monitorování, audit).
- **ICH-GCP E6(R3)**: mezinárodní standard vydaný Radou pro harmonizaci (ICH).
- **Nařízení EU 536/2014**: základní legislativa pro klinická hodnocení v EU odkazující se na ICH-GCP E6(R3).

Hlavní účel GCP

Vědecké a
metodologické principy



Přijatelná data z vědeckého
hlediska: důvěryhodná a přesná
data a výsledky



Zajišťující kvalitu a validitu dat

Etické principy



Ochrana účastníků: práva, integrita
a důvěrnost údajů o hodnocení
chráněných subjektů



V souladu s Helsinskou deklarací

Helsinská deklarace

- Základní etický rámec pro lékařský výzkum:
- „Lékařský výzkum je oprávněný pouze tehdy, pokud existuje rozumná pravděpodobnost, že populace, u nichž je výzkum prováděn, budou mít z výsledků výzkumu prospěch.“
 - Blaho lidského subjektu by mělo mít přednost před zájmy vědy a společnosti.
 - Ochrana práv a bezpečnosti lidských subjektů (zvláštní zřetel na zranitelné skupiny).
 - Ochrana soukromí výzkumných subjektů a důvěrnost jejich osobních údajů.
 - Dobrovolný informovaný souhlas (souhlas u osob nezpůsobilých).
 - Důležitost integrity a reprodukovatelnosti dat.
 - Transparentnost provádění studie (sledovatelnost).

Historie ICH GCP

- 1996 - International Council for Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP) guidance version E6 (R1)
- 2016 - ICH E6 (R2)
 - rozšířila klíčové koncepty kvality při návrhu a provádění studií, diskutovala o faktorech rozhodujících pro kvalitu studie a popsala řízení rizik pro kvalitu
- 2025 – ICH E6 (R3)
 - má dopad na všechny procesy přípravy a realizace studie – plánování, zahájení, provádění, zaznamenávání, dohled, hodnocení, analýzy a reportovací činnosti

Code	History	Date
E6	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	27 April 1995
E6	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommended for adoption to the three ICH regulatory bodies.	1 May 1996
E6(R1)	Approval by the Steering Committee of Post- <i>Step 4</i> editorial corrections.	10 June 1996
E6(R2)	Adoption by the Regulatory Members of the ICH Assembly under <i>Step 4</i> . Integrated Addendum to ICH E6(R1) document. Changes are integrated directly into the following sections of the parental Guideline: Introduction, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1	9 November 2016
E6(R3)	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	19 May 2023

ICH GCP R3: Nová struktura

I. Úvod

II. Principy

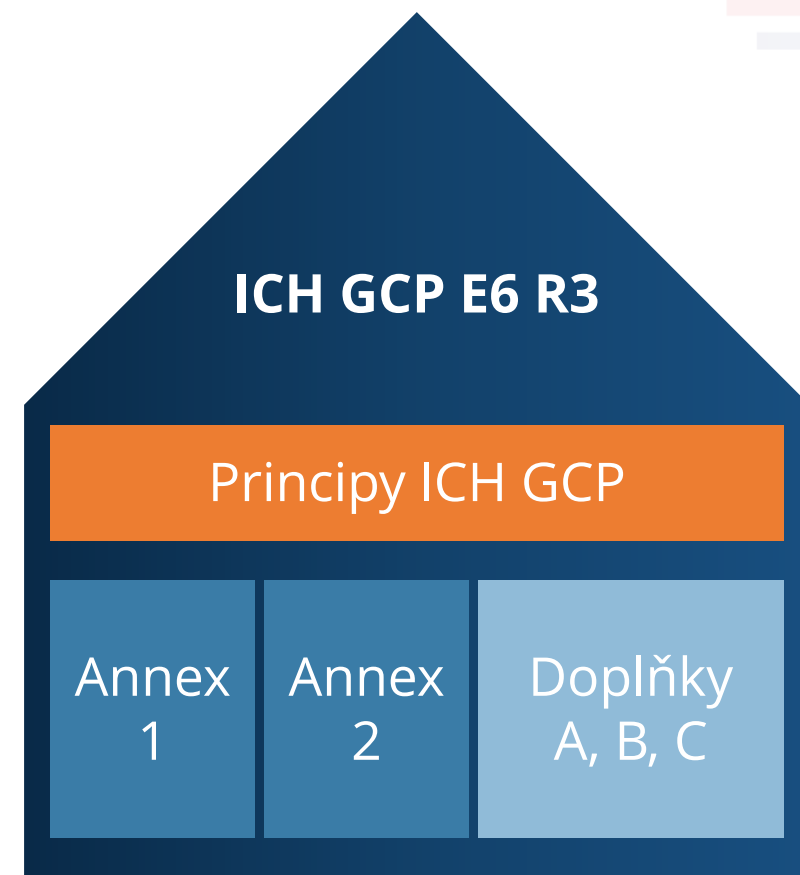
III. Annex 1, 2:

1. Institucionální kontrolní komise/nezávislá etická komise (IRB/IEC)
2. Zkoušející
3. Zadavatel
4. Správa dat – Zkoušející a zadavatel

Slovníček

Doplňky (Appendices):

- A. Investigátorská brožura
- B. Protokol klinické studie a dodatek(y) protokolu
- C. Správa dat - Nezbytné záznamy pro provádění klinického hodnocení



Annex 1

- Klasické intervenční klinické studie
 - užívání neschválených nebo schválených léků v kontrolovaném prostředí prospektivní přidělení léčby účastníkům a sběr dat ze studií.

Annex 2

- Netradiční klinické studie
 - pragmatické klinické studie
 - decentralizované klinické studie
 - studie, které zahrnují zdroje dat z reálného světa.



Stejná struktura:

1. Institucionální kontrolní komise/nezávislá etická komise (IRB/IEC)
2. Zkoušející
3. Zadavatel
4. Správa dat – Zkoušející a zadavatel

ICH GCP R3

- Reflektuje použití
 - nových technologií (AI, wearables...),
 - designů (adaptivní, platform, N-of-1 trial),
 - provedení klinických studií (decentralizované, hybridní studie),
- za předpokladu a důrazu na zajištění:
 - bezpečí a blahobytu účastníka,
 - možnost elektronických informovaných souhlasů,
 - zvýšení dostupnosti klinické studie,
- Proaktivní přístup ke kvalitě – quality by design.

Hlavní zásady: ICH GCP E6(R3)

Nikdy nečíst samostatně!

- Tato nová směrnice ICH GCP R3 odkazuje na předchozí směrnice ICH v následujících oblastech:
- **Úvod** – E8(R1) Obecné zásady pro klinické studie
- **Zprávy o klinických studiích** – E3 Struktura a obsah zpráv o klinických studiích
- **Hlášení bezpečnosti:**
 - E2A Řízení bezpečnostních dat: Definice a standardy pro urychlené hlášení
 - E19 Selektivní přístup ke sběru bezpečnostních dat v konkrétních klinických studiích v pozdní fázi před schválením nebo po schválení
- **Referenční informace o bezpečnosti** – E2F Vývojová zpráva o bezpečnosti (Development Safety Update Report)
- **Statistické programování a analýza dat** – E9 Statistické zásady pro klinické studie
- **Správa dat – Zkoušející a zadavatel** – E8(R1), E9
- **Závažné nežádoucí příhody (SAE)** – E2A
- **Protokol klinické studie a dodatky k protokolu:**
 - E8(R1), E9
 - E9(R1) dodatek o estimandech a analýze citlivosti v klinických studiích ke směrnici o statistických zásadách pro klinické studie.

Home \ EFFICACY GUIDELINES

Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/ pharmacogenomics techniques to produce better targeted medicines.

E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment

E2A - E2F Pharmacovigilance

E3 Clinical Study Reports

E4 Dose-Response Studies

E5 Ethnic Factors

E6 Good Clinical Practice

E7 Clinical Trials in Geriatric Population

E8 General Considerations for Clinical Trials

E9 Statistical Principles for Clinical Trials

E10 Choice of Control Group in Clinical Trials

E11 - E11A Clinical Trials in Pediatric Population

E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category

E14 Clinical Evaluation of QT

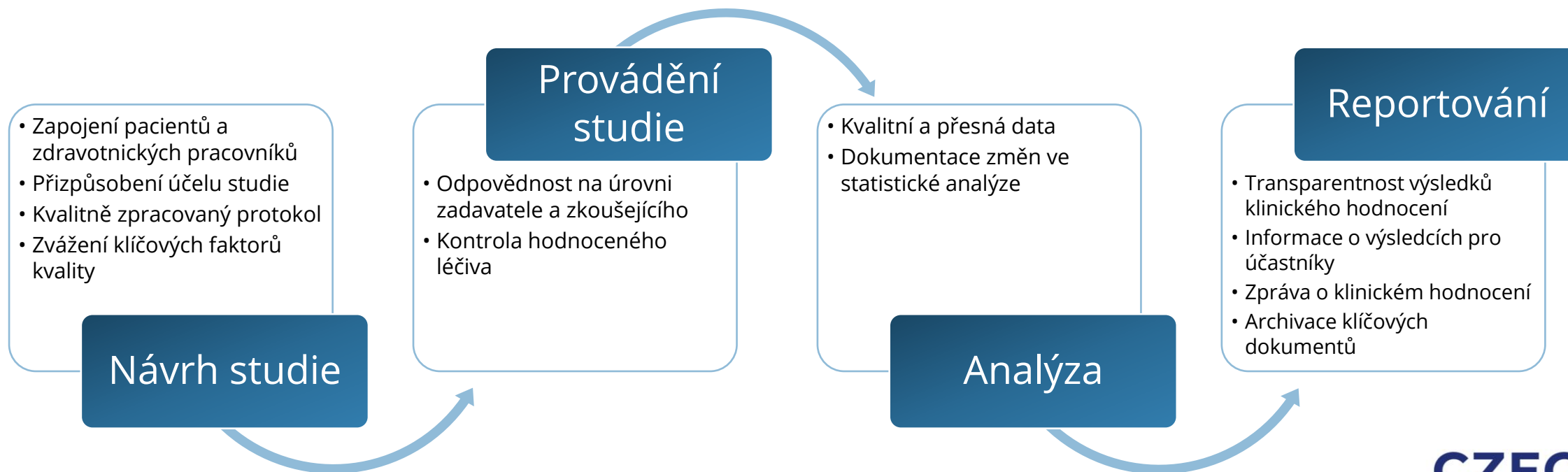
Odkaz na [ICH Official web site](https://www.ich.org) : ICH

ICH GCP R3: Slovníček – vybrané pojmy

Nově (dříve)	Definice dle GCP R3
Účastník (Subjekt)	Osoba, která se účastní KH a u níž se předpokládá, že bude dostávat HLP nebo bude kontrolní skupinou.
Klinické hodnocení	Jakékoli intervenční KH na lidských účastnících, jehož cílem je zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické a/nebo jiné farmakodynamické účinky zkoušeného přípravku a/nebo zjistit nežádoucí účinky zkoušeného přípravku; a/nebo studovat absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování zkoušeného přípravku s cílem zjistit jeho bezpečnost a/nebo účinnost.
Zdrojový záznam (zdrojová dokumentace)	Originály dokumentů nebo údajů (včetně příslušných metadat) nebo ověřené kopie originálů dokumentů nebo údajů bez ohledu na použitý nosič. Může se jednat o lékařské/zdravotní záznamy/poznámky/grafy účastníků KH; údaje poskytnuté/zadané účastníky KH (např. elektronické výsledky hlášené pacientem (ePRO)); záznamy zdravotnických pracovníků z lékáren, laboratoří a dalších zařízení zapojených do KH; a údaje z automatizovaných přístrojů, jako jsou nositelná zařízení a senzory.
Svolení	Souhlas nezletilé osoby s účastí v KH. Absence vyjádření souhlasu nebo nesouhlasu by neměla být vykládána jako souhlas.

Závěrem

- Myslete na **práva účastníků, jejich bezpečnost a pohodu** a zároveň na **spolehlivost výsledků**:
 - **Proporcionální přístup**
 - **Přístup založený na riziku**



Proporcionální a přístup založený na riziku v celém procesu.

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

II. Základní principy

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Základní principy

- Principy GCP jsou navrženy tak, aby byly flexibilní a použitelné pro širokou škálu KS.
- GCP E6(R3) spolu s pokynem ICH E8(R1) vybízí k promyšlenému zvážení a plánování, aby se řešily specifické a potenciálně jedinečné aspekty jednotlivých klinických studií.
- Jsou strukturovány tak, aby poskytovaly vodítko v průběhu celého životního cyklu klinické studie.
- Tyto principy se vztahují na klinické studie zahrnující lidské účastníky.
- Principy jsou vzájemně závislé a měly by být posuzovány ve svém souhrnu, aby bylo zajištěno etické provádění hodnocení a spolehlivé výsledky.

Obsah - Základní principy

- 1) Práva, bezpečnost a pohoda účastníků
- 2) Informovaný souhlas
- 3) Schválení EK
- 4) Vědecké poznatky
- 5) Kvalifikované osoby
- 6) Kvalita při přípravě a provádění
- 7) Úměrnost rizika pro účastníky a význam dat
- 8) Protokol
- 9) Role a odpovědnosti zadavatele a zkoušejícího
- 10) Výsledky
- 11) Hodnocený léčivý přípravek

PRINCIP 1

- Práva, bezpečnost a pohoda účastníků:
 - Mají přednost před zájmy vědy a společnosti.
 - Vyžadují pravidelné přezkoumávání nových bezpečnostních informací.
 - Je třeba vyvážit rizika a přínosy pro účastníky i společnost.
 - Výběr účastníků by měl reprezentovat očekávanou cílovou populaci.
 - Za lékařská rozhodnutí a péči je odpovědný kvalifikovaný lékař.
 - Ochrana důvěrnosti identity účastníků.

PRINCIP 2

- Informovaný souhlas:
 - Informovaný souhlas je nedílnou součástí etického vedení KH.
 - Účast v KS by měla být dobrovolná a měla by být založena na procesu souhlasu, který zajistí, že účastníci (nebo případně jejich právně přijatelní zástupci) budou dobře informováni.
 - Informovaný souhlas musí být dobrovolně poskytnut před účastí v KS.
 - Informace musí být dostatečné pro informované rozhodnutí o účasti.
 - Důraz je kladen na klíčové aspekty protokolu KS.

PRINCIP 3

- Schválení EK:
 - Realizace KS v souladu s protokolem a dalšími dokumenty schválenými EK.
 - Pravidelné přezkoumávání studie EK.

PRINCIP 4

- Vědecké poznatky:
 - Dostatečné preklinické a klinické informace o hodnoceném léčivém přípravku. Vědecky podložený návrh KS založený na nejnovějších poznatcích a současném stavu vědy.
 - Pravidelné přezkouvávání aktuálních vědeckých poznatků a přístupů.

PRINCIP 5

- Kvalifikované osoby:
 - KS je navržena a prováděna osobami kvalifikovanými vzděláním, školením a zkušenostmi.

PRINCIP 6

- Kvalita při přípravě a provádění:
 - Kvalita a získané informace musí podporovat správná rozhodnutí.
 - Kvalita návrhu zaměřená na klíčové faktory ochrany účastníků, spolehlivost a interpretaci výsledků KS.
 - Zavedení strategií k předcházení, detekci a řešení závažného nedodržování GCP, protokolu KS a příslušných regulačních požadavků.

PRINCIP 7

- Úměrnost rizika pro účastníky a význam dat:
 - Procesy KS by měly být úměrné rizikům pro ochranu účastníků a spolehlivosti dat.
 - Důraz na rizika pro účastníky přesahující ta spojená se standardní lékařskou péčí.
 - Předběžné řízení rizik klíčových pro faktory kvality.

PRINCIP 8

- Protokol:
 - Dobře navržený protokol pro ochranu účastníků a spolehlivost dat.
 - Jasně definované vědecké cíle.
 - Srozumitelný, stručný, proveditelný protokol, plány a další dokumenty.

PRINCIP 9

- Výsledky:
 - Kvalita a informace musí podporovat správná rozhodnutí.
 - Zachycení, správa a analýza dat a kvalita informací musí být účelné a úměrné rizikům.
 - Procesy musí být operačně proveditelné a podporovat klíčové cíle KS.
 - Počítačové systémy by se měly zaměřovat na faktory klíčové pro kvalitu.
 - Efektivní a dobře kontrolovaná dokumentace zajišťující přesné hlášení, interpretaci a ověřování.
 - Bezpečné uchovávání záznamů po požadovanou dobu.
 - Transparentnost – registrace KS a zveřejnění výsledků.

PRINCIP 10

- Role a odpovědnosti zadavatele a zkoušejícího:
 - Odpovědnost za jednotlivé činnosti – úkoly, povinnosti nebo funkce.
 - Odpovědnost za provádění, kvalitu a integritu dat u činností přenesených na poskytovatele služeb.
 - Odpovědnost za odpovídající dohled nad těmito činnostmi.

PRINCIP 11

- Hodnocený léčivý přípravek (HLP):
 - Výroba v souladu se správnou výrobní praxí (GMP).
 - Opatření pro zachování kvality HLP.
 - Použití IMP v souladu s protokolem a dokumentací KS.
 - Výroba, manipulace a označování HLP zajišťující zaslepení.
 - Označování HLP v souladu s regulačními požadavky.
 - Adekvátní opatření pro manipulaci a přepravu HLP.

Kruh důvěry

11 principů GCP R3

Etika & účastník:

- 1) Práva, bezpečnost a pohoda účastníků
- 2) Informovaný souhlas
- 3) Schválení EK

Design & řízení studie:

- 4) Vědecké poznatky
- 5) Kvalifikované osoby
- 6) Kvalita při přípravě a provádění
- 7) Úměrnost rizika pro účastníky a význam dat

Dokumentace & odpovědnosti:

- 8) Protokol
- 9) Role a odpovědnosti zadavatele a zkoušejícího
- 10) Výsledky
- 11) Hodnocený léčivý přípravek



Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

III. Annex 1 - Kapitola 1
Institutional Review Board/
Nezávislá Etická Komise (EK)

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Obsah

- 1.1 Předkládání a komunikace EK
- 1.2 Odpovědnosti EK
- 1.3 Složení, funkce a činnosti EK
- 1.4 Postupy EK
- 1.5 Záznamy a transparentnost EK

Etická komise

- Nezávislý orgán (kontrolní komise) složený z lékařských odborníků a nelékařských členů.
- Etické komise se při posuzování zaměřují zejména na posouzení etické stránky studie, kvalifikaci lékařů a vybavení pracoviště.
- Právní postavení, složení, funkce, činnost a regulační požadavky týkající se EK se mohou v jednotlivých zemích lišit, všechny by měly jednat v souladu s GCP.
- Tyto vzdělávací materiály jsou upraveny pro národní specifika v ČR.

1.1 Předkládání a komunikace EK

- Etické posouzení a schvalování KH v ČR (dle EU-CTR 536/2014)
- Klinická hodnocení léčiv (KH) jsou v ČR posuzována a schvalována Etickou komisí SÚKL nebo Etickou komisí pro multicentrická KH.
- Dokumentace se předkládá prostřednictvím systému CTIS (Clinical Trials Information System).
- Předložení lze provést:
 - Jednorázově – společně část I a II dokumentace.
 - Ve dvou krocích – nejprve část I, poté část II.
- Postup musí být v souladu s platnými regulačními požadavky (např. KLH-CTIS-01).
- Za podání dokumentace a komunikaci s Etickou komisí i regulačními orgány odpovídá zadavatel studie.

1.2 Odpovědnosti EK

- Účelem EK je chránit práva, bezpečnost a blaho všech účastníků klinického hodnocení.
- Zvláštní pozornost pro klinická hodnocení nabírající zranitelné účastníky.
- EK přezkoumává navrhované klinické hodnocení v přiměřené lhůtě
- EK vydává:
 - Schválení / příznivé stanovisko;
 - Úpravy požadované jeho schválením/záporným stanoviskem;
 - Nesouhlasné/negativní stanovisko;
 - Ukončení/pozastavení platnosti předchozího schválení/příznivého stanoviska.
- EK
 - Provádí průběžnou kontrolu každé probíhající studie v intervalech odpovídajících míře rizika pro účastníky.
 - Může požadovat, aby bylo účastníkům poskytnuto více informací, než je předloženo.

Dokumentace předkládaná EK

1. Protokol a jeho změny
2. Brožura zkoušejícího příp. SPC, značení včetně jejich aktualizací (vloženo v CTIS do Part II – All documents)
3. Česká verze informací pro pacienta/informovaného souhlasu
4. Materiály určené účastníkovi klinického hodnocení
5. Náborové materiály
6. Informace o zkoušejících lékařích
7. Informace o studijním, náborovém centru klinického hodnocení
8. Doklad o pojištění
9. Informace o zpracování osobních údajů
10. Informace k biologickým vzorkům pro budoucí výzkum
11. Odměny a kompenzace pro účastníky klinického hodnocení
12. Finanční krytí – jak bude KH financováno
13. Doklad o zaplacení poplatku
14. Průběžné aktualizace bezpečnostních informací
15. Veškeré další dokumenty, které může EK potřebovat k plnění svých povinností

1.3 Složení, funkce a činnosti EK

- EK by se měla skládat z přiměřeného počtu členů, kteří mají společně kvalifikaci a zkušenosti k přezkoumání a posouzení vědeckých, lékařských a etických aspektů navrhovaného klinického hodnocení.
- Doporučuje se, aby EK zahrnovala:
 - Nejméně pět členů;
 - Alespoň jeden člen, jehož hlavní oblastí zájmu nejsou lékařské vědy;
 - Alespoň jeden člen, který je nezávislý na instituci/pracovišti zkoušejícího.
- EK, která posuzuje a schvaluje klinická hodnocení léčiv, musí být vedena ve zveřejněném seznamu etických komisí Státním ústavem pro kontrolu léčiv:
 - [Etické komise pro multicentrická klinická hodnocení – SÚKL](#)

Povinnosti EK jsou

- Zajistit ochranu práv, bezpečnosti a blaha lidských účastníků klinického hodnocení.
- Poskytnout veřejnosti záruku této ochrany.
- Provést přezkoumání a schválení (resp. vydání kladného stanoviska) k protokolu klinického hodnocení.
- Posoudit vhodnost zkoušejícího, zdravotnického zařízení a přístrojového vybavení.
- Posoudit metody a materiály používané pro získání a dokumentaci informovaného souhlasu účastníků studie.

Činnosti EK

- Vede seznam členů a jejich kvalifikací.
- Postupuje dle dokumentovaných SOP, vede záznamy o činnosti a dodržuje GCP.
- Rozhoduje na usnášeníschopných zasedáních, možné jsou i zrychlené postupy.
- Hlasovat mohou jen členové přítomní přezkumu a diskusi.
- Pouze nezávislí členové mohou poskytovat stanovisko ke KS.
- Zkoušející a zadavatel mohou poskytovat informace, nesmí ovlivňovat rozhodnutí EK.
- EK si může přizvat externí odborníky pro specifické oblasti.

1.4 Postupy EK

- EK stanoví, dokumentuje a dodržuje své postupy, které by měly zahrnovat:
 - Složení a pravomoci komise
 - Plánování a vedení schůzí
 - Počáteční a průběžný přezkum KS
 - Frekvenci průběžného přezkumu
 - Zrychlené přezkumy a schválení menších změn
- EK neprodleně písemně informuje zkoušejícího/instituci nebo zadavatele o:
 - O stanovisku/rozhodnutí
 - O důvodech rozhodnutí
 - O možnosti odvolání

Obecné principy pro EK

- Účast ve studii až po schválení EK
- Změny protokolu jen po předchozím schválení EK, výjimkou jsou naléhavé zásahy pro ochranu účastníků
- Zkoušející neprodleně hlásí EK:
 - Odchytky kvůli bezprostřednímu riziku
 - Změny zvyšující riziko nebo ovlivňující studii
 - SUSAR dle regulací
 - Nové závažné informace o bezpečnosti

1.5 Záznamy a transparentnost EK

- EK uchovává veškeré relevantní záznamy (postupy, složení, dokumenty, zápisy, korespondenci) dle regulací
- Na žádost je zpřístupní regulačním orgánům
- Zkoušející, zadavatel i úřady mohou požádat o seznam členů a postupy EK

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

III. Annex 1 - Kapitola 2 Zkoušející

Obsah

2.1 Kvalifikace a školení

2.2 Zdroje

2.3 Delegování činností a dohled zkoušejícího

2.4 Komunikace zkoušejícího s etickou komisí

2.5 Zkoušející a protokol

2.6 Předčasné ukončení nebo pozastavení studie

2.7 Zajištění zdravotní péče a bezpečnostní hlášení

2.8 Obecné principy získání souhlasu

2.9 Ukončení KS

2.10 HLP

2.11 Randomizace

2.12 Principy vedení zdrojových záznamů

2.13 Hlášení



Principal Investigator
(PI)

Kvalifikace a odpovědnosti zkoušejícího

Kdo je zkoušející?

Co předkládá zadavateli?

Jak probíhá delegování činností?

Jaké má povinnosti?

Kdo je zkoušející?

- Zkoušející či investigátor je lékař, zodpovědný za průběh klinické studie v místě jejího provádění, tzv. centru (angl. site).
 - Hlavní zkoušející (angl. Principal Investigator, zkr. PI) vede tým více zkoušejících lékařů v centru.
 - Spoluzkoušející (angl. sub-Investigator, zkr. SI) je kvalifikovaný člen výzkumného týmu, který pracuje pod přímým dohledem hlavního zkoušejícího a provádí jím delegované činnosti v souladu s protokolem, GCP (Správná klinická praxe) a platnou legislativou.

2.1-2 Zkoušející musí

- Prokázat náležitou **kvalifikaci** (*odbornou způsobilost v daném medicínském oboru*), **zkušenost a proškolení**, nutné pro provedení studie
- Být náležitě seznámen s použitím hodnoceného léčivého přípravku (IMP) – informace jsou obsaženy v protokolu, investigátorské brožuře (IB) a dalších pokynech zadavatele
- Být schopen prokázat **dostatečné zdroje** pro dosažení náboru účastníků studie
- Mít dostatek času, kvalifikovaných spolupracovníků a adekvátní prostory a zařízení, aby byl zajištěn správný a bezpečný průběh studie

Hlavní zkoušející v ČR předkládá zadavateli

Životopis
(KLH-CTIS-01)

GCP certifikát
ne starší 2-3 let

Všechny formuláře jsou dostupné
na [webových stránkách SÚKL](#).

Formulář **Vhodnost**
studijního centra
(KLH-CTIS-01)

Prohlášení o střetu
zájmů
(KLH-CTIS-01)

2.3 Delegování činností a dohled zkoušejícího

- Zkoušející může delegovat činnosti, které souvisí s klinickou studií, na jiné osoby nebo strany, **ponechává si však konečnou zodpovědnost** za práva a bezpečnost účastníků studie a spolehlivost údajů
- Delegované osoby (tzv. **studijní tým**) či strany musí být pro vykonávané činnosti náležitě kvalifikovány a relevantně proškoleny (protokol, investigátorská brožura apod.)
- Zkoušející vede a udržuje aktuální záznam o delegovaných osobách a činnostech (tzv. Delegation Log)
- Nad delegovanými činnostmi vykonává zkoušející **osobní dohled**, jehož přiměřenost závisí na povaze těchto činností směrem k důležitosti studijních dat a rizik pro účastníky studie
- Zkoušející a instituce (centrum) musí dovolit kontrolu provádění studie v rámci monitoringu, auditu nebo inspekce

Delegation Log

- **Delegation Log** je důležitý živý dokument, vedený v Investigator Site File (ISF).
- Po proškolení, dokumentovaném např. na **Training Log**, zde hlavní zkoušející deleguje jednotlivé role a činnosti členům studijního týmu. Členy může přidávat i ukončovat. Vlastnoručně se uvádí podpisy, iniciály a datum, od kdy je delegování platné. Důležitá je náležitá kvalifikace, zastupitelnost a jednoznačnost činností.
- **Studijní tým** tvoří obvykle hlavní zkoušející, spoluzkoušející lékaři, studijní koordinátor, studijní sestra, farmaceut a další zdravotnický personál dle požadavků protokolu.

Study Sponsor:		Principal Investigator:	
Protocol Study Number:		Study Site Number:	
Country:			

PLEASE REFER TO THE GUIDANCE DOCUMENT FOR DETAILED INSTRUCTIONS ON THE COMPLETION OF THIS FORM.

THIS FORM IS TO BE COMPLETED FOR SITE PERSONNEL INVOLVED IN THE STUDY TO WHOM THE INVESTIGATOR HAS DELEGATED SIGNIFICANT STUDY-RELATED DUTIES. THE FORM IS TO BE COMPLETED PRIOR TO CONDUCTING STUDY RELATED TASKS.

THE PRINCIPAL INVESTIGATOR IS RESPONSIBLE FOR ALL TASKS CONDUCTED AT THE STUDY SITE. THEREFORE THE PI COMPLETES THE SECTIONS INDICATED BUT THE PI IS NOT DELEGATED SPECIFIC TASKS IN THE TASK SECTION OF THE LOG

START OF STUDY DECLARATION: (to be completed at the start of the study)

THE PRINCIPAL INVESTIGATOR CONFIRMS TRAINING APPROPRIATE TO THE ROLE AND TASK IS COMPLETED BY SITE PERSONNEL.

THE STUDY SITE IS REQUIRED TO MAINTAIN AN UP TO DATE VERSION OF THIS FORM IN ACCORDANCE WITH SPONSOR REQUIREMENTS.

IN THE EVENT THAT THE PI CHANGES REFER TO THE GUIDANCE DOCUMENT,

Name of Principal Investigator	Principal Investigator's Signature*	Principal Investigator's Initials	Date (dd/mmm/yyyy)

*My signature confirms/acknowledges that the information contained here is accurate and that:

- I will remain responsible for the overall study conduct and reported data.
- I will ensure study oversight.
- I will authorize the delegation of study-related tasks to each individual as listed.
- The study tasks listed will only be delegated by me to skilled and qualified staff appropriately trained for the role.
- I will ensure that all personnel assisting in the conduct of the study are informed about their obligations and will not have performed any delegated study-related tasks prior to appropriate delegation and completion of study training appropriate to the role.
- I will ensure that site staff receives, in a timely manner, the appropriate information and training for delegated tasks.
- I will ensure that any and all changes in staff or delegated study-related task will be recorded in a timely manner.

END OF STUDY DECLARATION: I confirm that the information contained in this document is accurate and complete.

Name of Principal Investigator:	Signature:	Date:
---------------------------------	------------	-------

SPONSOR COMMENTS (optional):

Ukázka – zdroj:
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/>



Study Sponsor:	Click or tap here to enter text.	Principal Investigator:	Click or tap here to enter text.
Protocol Study Number:	Click or tap here to enter text.	Study Site Number:	Click or tap here to enter text.
Country:	Click or tap here to enter text.		

STUDY TASKS:

<i>Medically Qualified/Trained/Licensed Staff</i>	<i>Trained/Qualified Staff</i>	<i>Trained/Qualified Staff Continued</i>
1. Determine eligibility criteria (inclusion/exclusion)	14. Manage IRB/EC communications & submissions	29. Report SAEs
2. Perform Physical Exam	15. Maintain essential documents	30. Other* _____
3. <u>Make study-related medical decisions</u>	16. Collect/process biological samples	31. Other* _____
4. <u>Evaluate study related test results</u>	17. Ship biological samples	32. Other*
5. <u>Assess AE/SAE causality</u>	18. Make (e)CRF entries, corrections and queries	33. Other*
6. <u>Assess Safety notifications</u>	19. Recruit study subjects	
7. <u>Sign off on (e)CRF visit data</u>	20. Use IWRS/IVRS/IRT	
8. <u>Unblind/Unmask</u>	21. Manage SI receipt/storage/temperature monitor	
9. <u>Discuss medical content of Informed Consent</u>	22. Prepare/Dispense Study Intervention (SI)	
10. Other* _____ (all)	23. Perform SI accountability	
11. Other* _____	24. Administer SI	
12. Other*	25. Obtain Informed Consent	
13. Other*	26. Obtain medical/medication history	
	27. Perform study activities	
	28. Conduct inform consent	

Ukázka – zdroj:
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/>



Study Sponsor:	Click or tap here to enter text.	Principal Investigator:	Click or tap here to enter text.
Protocol Study Number:	Click or tap here to enter text.	Study Site Number:	Click or tap here to enter text.
Country:	Click or tap here to enter text.		

Complete upon assignment of site staff						Complete when staff exit during the study	
Name	Signature My signature below indicates that I accept the study task.	Initials	Study Role	Study Task(s) (Select from key)	PI initials and date (dd/mmm/yyyy)	End of task(s) (dd/mmm/yyyy)	PI initials and date (dd/mmm/yyyy)
Example: <i>Katarina Koordinator</i>	<i>Katarina Koordinator</i>	<i>KMK</i>	Study Coordinator	17, 18, 20	<i>DMG</i> 31/MAY/2017	30/JUN/2018	<i>DMG</i> 30/JUN/2018

INVESTIGATOR SITE COMMENTS (optional): (all Comments must be signed and dated)

Ukázka – zdroj:
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/>



2.4 Komunikace zkoušejícího s etickou komisí

- Před zahájením studie musí mít zkoušející k dispozici rozhodnutí o povolení studie EK, protokol, brožuru pro investigátora a ICF materiály.
- Podání žádosti zajišťuje zadavatel; schválení probíhá dle EU-CTR 536/2014 prostřednictvím EK vedené v seznamu SÚKL.
- Zkoušející poskytuje EK (skrže zadavatele) aktuální informace o průběhu studie.
- EK musí být neprodleně informována o podstatných změnách, které mohou zvýšit riziko pro účastníky.
- Zkoušející je povinen EK, zadavateli a instituci nahlásit plánované ukončení nebo přerušení studie na svém centru.

2.5 Zkoušející a protokol

- Zkoušející se písemně zavazuje řídit se protokolem, GCP a dalšími legislativními předpisy.
- Jakékoliv **odchylky (deviace) od protokolu** zkoušející dokumentuje. Důležité odchylky by měl zkoušející vysvětlit a přijmout taková opatření, aby se neopakovaly.
- **Záměrné odchýlení** se od protokolu je možné pouze v případě, aby se zamezilo bezprostřednímu ohrožení zdraví či života účastníka studie. O takovém kroku je zkoušející povinen informovat zadavatele.

2.11 Randomizace a odslepení

- Zkoušející musí dodržovat **pokyny pro randomizaci** a odslepení podle protokolu studie.
- **Odslepení** je možné jen v případě naléhavé situace, pro ochranu bezpečnosti účastníka studie. Musí být nastaven takový postup, aby k odslepení mohlo ze strany zkoušejícího dojít bez zbytečných prodlev. Zkoušející je povinen každé odslepení řádně zdokumentovat a vysvětlit zadavateli studie.

2.6 Předčasné ukončení nebo pozastavení studie

- Klinická studie může být předčasně ukončena nebo pozastavena z rozhodnutí zadavatele, etické komise nebo zkoušejícího (v rámci jeho centra). Všechny strany musí být o tomto rozhodnutí informovány.
- V případě předčasného ukončení nebo pozastavení studie má zkoušející povinnost o tomto bezodkladně **informovat účastníky** studie a zajistit jejich následnou lékařskou péči či sledování

Zajištění zdravotní péče a bezpečnosti účastníka studie

Jaké povinnosti má zkoušející směrem k zajištění zdravotní péče?

Co se nežádoucí a závažná nežádoucí příhoda a jak se hlásí?

2.7 Zajištění zdravotní péče a bezpečnostní hlášení

- Za léčbu a medicínská rozhodnutí, související s klinickou studií, je zodpovědný zkoušející nebo spoluzkoušející lékař, popř. zubní lékař. Zkoušející a instituce musí účastníkovi studie zajistit náležitou zdravotní péči v případě nežádoucích příhod.
- Běžnou zdravotní péči účastníkovi studie mohou poskytovat i další kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci, v souladu s místní legislativou.
- Zkoušející by měl o zařazení do studie informovat praktického lékaře účastníka studie

Nežádoucí příhoda (adverse event, AE)

Jakákoli nepříznivá a nezamýšlená

- známka (např. abnormální laboratorní hodnota),
- příznak nebo
- onemocnění,

které se objeví u účastníka v době trvání klinické studie nebo po jejím ukončení, a to bez ohledu na to, zda je v příčinné souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem.

Závažná nežádoucí příhoda (serious adverse event, SAE)

Jakákoliv nepříznivá událost, která splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- vyústí ve smrt,
- je život ohrožující,
- vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení stávající hospitalizace,
- způsobí trvalé či významné poškození zdraví nebo neschopnost,
- jedná se o vrozenou vadu či malformaci u potomka,
- jde o jinou významnou událost, která podle lékařského posouzení ohrožuje účastníka a vyžaduje zásah k odvrácení výše uvedených následků.

Nežádoucí a závažná nežádoucí příhoda

- AE a abnormální výsledky vyšetření se hlásí zadavateli dle protokolu.
- SAE se hlásí zadavateli bezodkladně po zjištění, obvykle do 24 hodin.
- Hlášení SAE obsahuje i posouzení kauzality (souvislosti s hodnoceným přípravkem).
- Hlášení může být delegováno, odpovědnost nese hlavní zkoušející.
- Protokol definuje SAE, které nevyžadují okamžité hlášení (např. očekávaná úmrtí).
- V případě úmrtí se poskytují doplňující informace (např. výsledek pitvy).



Informed Consent Form
ICF

Informovaný souhlas

Jaké jsou základní principy získání informovaného souhlasu?

Co dokument musí obsahovat?

2.8 Obecné principy získání souhlasu

- Za proces získání a podpis ICF odpovídá zkoušející nebo spolupracující lékař.
- Lze použít jen takové materiály (ICF, letáky, videa), které mají souhlasné stanovisko etické komise.
- Možné je využít tištěnou i elektronickou verzi ICF, podepisuje se osobně, výjimečně vzdáleně.
- Informace musí být podány stručně, srozumitelně a výstižně.
- Zkoušející vysvětluje cíle studie, léčebné alternativy, rizika a přínosy.
- Účastník musí rozhodnout dobrovolně, bez nátlaku či ovlivnění.

Bližší podmínky pro použití elektronického ICF (e-consent) v České republice budou stanoveny (viz Pokyn SÚKL KLH 22)

Obscné principy získání souhlasu

- Účastník nebo zákonný zástupce musí mít dostatek času na rozhodnutí (mimo nouzové situace); zkoušející musí odpovědět na všechny otázky.
- Informovaný souhlas musí být podepsán a datován před jakoukoliv procedurou:
 - Účastníkem, zákonným zástupcem nebo nestranným svědkem.
 - Zkoušejícím, který souhlas získal.
- V nouzových situacích:
 - ICF podepisuje zákonný zástupce.
 - Není-li podpis možný, je možné zařazení do studie jen podle předem schváleného postupu (např. v protokolu a EK).
 - Účastník nebo zástupce je o studii informován dodatečně a podpis je získán zpětně.

Obscné principy získání souhlasu

- Není-li účastník schopen číst, je přítomen nezávislý svědek, který potvrdí ústní souhlas a podepisuje ICF spolu s účastníkem nebo jeho zástupcem.
- Účastník (nebo zákonný zástupce) musí dostat nové informace ovlivňující rozhodnutí pokračovat ve studii.
- Nové informace vyžadují podpis nové verze ICF, která musí být jasně označena a schválena.
- Po ukončení účasti musí zkoušející zajistit další pokyny dle protokolu (např. ohledně návratu materiálů nebo vyšetření).
- Pokud se účastník rozhodne odstoupit, zkoušející by měl ověřit důvody a poskytnout další informace, pokud je to možné.

Co musí obsahovat dokument ICF

více v [Pokynu SÚKL KLH-22](#): Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/ informovaného souhlasu (v platné verzi)

Účel studie a že se jedná o výzkum, očekávaný počet účastníků

Informace o HLP a způsobu jeho přiřazení (randomizace)

Informace o studijních procedurách

Očekávaná rizika a očekávané přínosy

Co se očekává od účastníků studie

Kompenzace a případné výdaje

Dobrovolnost, právo na ukončení účasti bez následků

Způsob nakládání s daty účastníků

Přímý přístup ke zdrojovým záznamům a jejich důvěrnost

Ochrana osobních údajů a identity účastníka

Kontakt na osobu, která poskytne další informace o studii a právech účastníka

Předvídatelné způsoby ukončení účasti ve studii, dostupnost výsledků studie



Investigational Medicinal Product
angl. IMP
česky HLP

Hodnocený léčivý přípravek

Jaké jsou odpovědnosti zkoušejícího směrem k hodnocenému léčivému přípravku?

2.10 Zkoušející a HLP

- Zkoušející je odpovědný za nakládání s hodnoceným léčivým přípravkem (HLP) na centru. Lze delegovat na **kvalifikovaného farmaceuta**, ale konečnou odpovědnost si ponechává zkoušející a musí zajistit adekvátní dohled.
- **Činnosti** s HLP zahrnují zejména:
 - Příjem a uchovávání HLP
 - Evidenci a kontrolu HLP
 - Nakládání a manipulaci s HLP
 - Přípravu HLP
 - Výdej HLP a jeho likvidaci
 - Vedení podrobné dokumentace o výše uvedeném (*obvykle v rámci tzv. Pharmacy File*), včetně dávky HLP, kterou jednotliví účastníci dostali, čísla šarže, expirace, unikátní kódy apod.

Zkoušející nebo jeho delegovaný zástupce dále zajistí:

- Použití HLP výhradně v souladu s protokolem
- Náležité poučení účastníků studie o užívání HLP a kontrolu dodržování těchto pokynů

Dodávání HLP

Hodnocený léčivý přípravek **může být dodáván také do jiné lokality** – např. lékárny nebo zdravotnického zařízení v místě bydliště účastníka studie. Zde může být HLP podán členem studijního týmu, jiným zdravotnickým pracovníkem, pečovatelem nebo účastníkem samotným.

Pro Českou republiku stanoví bližší podmínky Pokyn SÚKL **LEK-12**:

[Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách](#)

*„Zadavatel je povinen zajistit podmínky dodání HLP do lékárny, která se podílí na KH, v souladu s pravidly správné distribuční praxe. **Pokud je před podáním nutná příprava HLP** (neúměrně náročná nebo nebezpečná úprava, příprava sterilních LP) **musí být dodány do lékárny**, která je pro daný typ přípravy oprávněna dle závazného stanoviska k technickému a věcnému vybavení (např. radiofarmaka se připravují na pracovištích nukleární medicíny).“*

Vedení zdrojových záznamů a zprávy o studii

Jaké jsou základní principy vedení zdrojových záznamů?

Jak se provádí změny ve zdrojových záznamech?

Pravidla pro používání počítačových systémů.

Uchovávání a archivace zdrojových záznamů.

2.12 Principy vedení zdrojových záznamů

- Zkoušející je zodpovědný za integritu studijních dat.
- Zkoušející a instituce musí udržovat adekvátní zdrojové záznamy pro každého účastníka studie.
- Zkoušející definuje a popíše způsob vedení zdrojových dokumentů: jakou mají formu, v jaké podobě a kde jsou vedeny.

- Zdrojové záznamy musí být



- **Přiřaditelné** (attributable)
- **Čitelné** (legible)
- **Zaznamenané v reálném čase** (contemporaneous)
- **Originální** (original)
- **Přesné** (accurate)
- **Úplné** (complete)

Tyto principy jsou označovány jako ALCOA či ALCOA+.

Změny ve zdrojových záznamech

- Musí být **dohledatelné** (traceable)
- **Nesmí zakrývat** původní záznam
- Musí být **vysvětlené**, je-li to nutné (přes tzv. audit trail)

2.13 Co je zkoušející dále povinen?

- Poskytovat přesná, úplná a čitelná data (např. CRF, SAE report) včas, zejména při klíčových milnících (např. interim analýza).
- Revidovat data z externích zdrojů, pokud ovlivňují léčbu nebo bezpečnost účastníků.
- Data musí být **v souladu se zdrojovými záznamy** a odchylky musí být vysvětleny.
- Zajišťovat důvěrnost údajů – data se poskytují pouze pod **kódem účastníka**.
- Jednoznačná identifikace (Identification Log) je uchována u zkoušejícího, chráněna před zneužitím nebo zničením.

Pravidla pro používání počítačových systémů

- Přístup do systémů zajišťují pouze oprávnění uživatelé. Systémy musí splňovat požadavky dle kapitoly 4.
- Používá-li se systém zadavatele, zkoušející upozorní na nutnost přidělení/odebrání přístupu pro personál centra.
- Zkoušející zajišťuje proškolení účastníků a dohledatelnost dat při použití zařízení pro sběr dat přímo účastníky.

Uchovávání a archivace dokumentace

- Zkoušející/instituce uchovává základní dokumenty během i po studii – v souladu s regulacemi (např. EU-CTR 536/2014 – 25 let).
- Dokumentace musí být po celo dobu:
 - dostupná, čitelná, chráněná, přístupná monitoru/auditu/inspekci.
- Centrum určuje kontaktní osobu zodpovědnou za archivaci.
- Po ukončení studie zkoušející informuje etickou komisi, případně regulační orgán, nebo předává tuto odpovědnost zadavateli.

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

III. Annex 1 - Kapitola 3 Zadavatel

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Obsah

3.1 Design KS

3.2 Zdroje

3.3 Rozdělení činností

3.4 Kvalifikace a školení

3.5 Financování

3.6 Smlouvy

3.7 Výběr Zkoušejících

3.8 Komunikace s EK a Regulačními
autoritami

3.9 Dohled zadavatele

3.10 Systém řízení kvality

3.11 Jištění a kontrola kvality

3.12 Noncompliance

3.13 Bezpečnostní hlášení a
reporting

3.14 Pojištění, kompenzace,
odměny

3.15 HLP

3.16 Data a záznamy

3.17 Hlášení

Kdo je Zadavatel?

- Jednotlivec, společnost, instituce nebo organizace, která přebírá odpovědnost za celou klinickou studii.
- Klinická studie může mít jednoho nebo více zadavatelů, kteří si rozdělí povinnosti.
- Zvláštní případ: Zadavatel-investigátor/zkoušející

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.10-11 Zajištění kvality a systémů řízení kvality

- Zadavatel musí vytvořit a udržovat systém řízení kvality, který pokrývá:
 - návrh studie,
 - její provádění,
 - sběr a zpracování dat,
 - hlášení výsledků,
 - archivaci a dohledatelnost.
- Systém kvality by měl obsahovat risk-based přístup – např. identifikaci a řízení kritických faktorů kvality.
 - Quality Assurance (audity)
 - Quality Control (kontrolní aktivity)

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.1 Navržení protokolu a další dokumentace

- Zadavatel odpovídá za vytvoření:
 - protokolu,
 - informovaného souhlasu (ICF),
 - formuláře pro záznam dat (CRF),
 - dalších dokumentů využívaných ve studii, ale také např. svých standardních operačních postupů (SOPs).

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.7 Výběr a kvalifikace zkoušejících

- Zadavatel musí:
 - vybrat kvalifikované osoby -zkoušející (investigátory), kteří si následně vybírají své týmy, rozdělení činností na centru je pak zodpovědností zkoušejícího a zdokumentováno zkoušejícím na delegation log.
 - V případě multicentrické klinické studie, zadavatel také ustanovuje tzv. koordinujícího zkoušejícího a zajistí komunikaci mezi jednotlivými zkoušejícími.
 - ověřit, že mají dostatečné zdroje a zkušenosti (3.2),
 - uzavřít s nimi smlouvu před zahájením studie (3.6),
 - proškolit tým v protokolu a studijních procedurách, ověřit GCP školení (3.4)
- Zadavatel dohlíží na průběžné proškolení během studie v případě dodatků protokolu či nových verzí dokumentů jako jsou např. IB, lab manuály apod.

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.3 Rozdělení činností a výběr

- všech dalších lidí spolupracujících na KS a tvorbě studijních dokumentů
- dodavatelů služeb souvisejících se studií (service provider- nový termín v R3)
- Zajistit nezávislého lékaře (Medical advisor)
- Zajistit dostatečné zdroje pro přípravu a realizaci KS (3.2)

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.8 Podání a schválení studie

- Zadavatel odpovídá za:
 - podání žádosti o schválení studie příslušnému regulačnímu orgánu a etické komisi (podle EU CTR 536/2014),
 - zajištění veškeré legislativní dokumentace a pojištění.

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.9 Dohled nad průběhem studie

- Zadavatel zajistí a organizuje:
 - monitorování klinické studie (monitoring),
 - interní nebo externí nezávislý audit,
 - sleduje správné provádění studie na centrech a integritu dat,
 - zajišťuje, že odchylky od protokolu a případný nesoulad s předpisy (GCP, SOP) jsou zaznamenány a řešeny (3.12).

Monitoring KS

- Monitor pravidelně navštěvuje centra, kde ověřuje
 - dodržování schváleného protokolu, GCP a regulačních požadavků,
 - správnost a úplnost zaznamenávaných dat (např. v CRF),
 - správné užívání/vrácení a skladování studijního léku,
 - správnost procesu informovaného souhlasu.
- Monitoring může být:
 - on-site (na studijním centru),
 - remote (na dálku/centrálně),
 - risk-based (přizpůsobený rizikosti dané studie).

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.15 Zajištění léčiva a materiálů

- Zadavatel je odpovědný za:
 - výrobu, označení, včasnou dodávku a likvidaci nepoužitého hodnoceného léčiva,
 - v případě zaslepení léčiva zajištění tohoto zaslepení, ale i postupů pro odslepení,
 - zajištění adekvátní evidence dodávek, skladování na centru, správné užívání a vrácení přípravku účastníkem studie,
 - nastavení veškerých procesů pro zacházení s hodnoceným léčivem a pro jeho případné stažení z centra.

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.13 Bezpečnost a hlášení nežádoucích účinků

- Zadavatel má povinnost:
 - sledovat bezpečnost účastníků,
 - včasné vyhodnotit závažné nežádoucí účinky, případně hlásit regulačním orgánům a etickým komisím,
 - pravidelně vyhodnocovat bezpečnostní informace nahlášené reakce.

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.16 Záznamy a archivace

- Zadavatel zajistí:
 - nastavení adekvátních procesů a postupů pro sběr a zpracování sbíraných dat (vč. data security),
 - řádné uchování dokumentace po dobu určenou legislativou po dobu studie i po jejím ukončení (nyní 25 let podle EU CTR 536/2014),
 - přístup k záznamům během monitoringů, auditů a inspekcí.

Jaké jsou odpovědnosti zadavatele?

3.17 Statistická analýza, zpráva o studii a hlášení

- Zadavatel zodpovídá za:
 - správnou analýzu dat,
 - vytvoření závěrečné zprávy studie,
 - registraci a publikaci výsledků (včetně veřejných registrů).

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

Annex 1 - Kapitola 4

Správa dat – Zkoušející a Zadavatel

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Obsah

4.1 Zabezpečení zaslepení při správě dat

4.2 Prvky životního cyklu dat

4.3 Počítačové systémy

4.3.1 Postupy pro používání počítačových systémů

4.3.2 Školení

4.3.3 Zabezpečení

4.3.4 Ověřování = validace

4.3.5 Spuštění systému

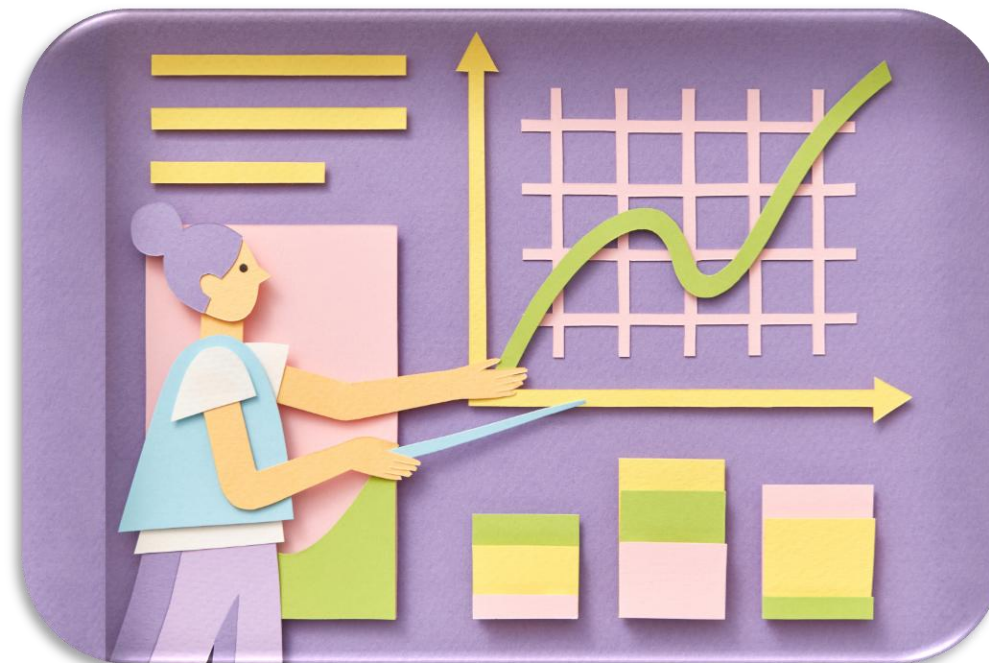
4.3.6 Selhání systému

4.3.7 Technická podpora

4.3.8 Správa uživatelů

ICH E6 (R3) principy

- Revize v R3
- Princip 9: Spolehlivost výsledků (*reliable results*)
- **Klinické studie by měly přinést spolehlivé výsledky.**
 - Kvalita a množství informací by měly být dostatečné pro splnění cílů studie, aby poskytly dostatečnou důvěru ve výsledky a podpořily správné rozhodování.
 - Systémy a procesy zajišťující tuto kvalitu by měly být navrženy a zavedeny způsobem přiměřeným rizikům pro účastníky a spolehlivosti výsledků studie.



Annex 1 - Kapitola 4 – Správa dat

- Nová kapitola
- **Odpovědnost: Zkoušející (Kapitola 2) a Zadavatel (Kapitola 3)**
- Propojeno s ICH E8 (R1), ICH E9 a ICH E9 (R1)

Pozn.:

- *EMA Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials*

Pokyny pro zkoušející
a zadavatele

Zajištění integrity,
dosledovatelnosti a
bezpečnosti údajů

Přesné podávání
zpráv, ověřování a
interpretaci informací

Používané pojmy

Data Integrity

Celistvost dat

Přiřaditelnost,
čitelnost, včasnost,
původ, přesnost,
úplnost, bezpečnost,
spolehlivost,
vhodnost.

Data Acquisition Tool (DAT)

Počítačové nástroje/
systémy používané v
klinické studii pro sběr
a záznam dat.

Metadata

Kontextové informace
potřebné k pochopení
příslušného záznamu.

Audit Trail

Auditní záznamy.
Auditní stopa

K vyhodnocení
průběhu událostí
činností (počáteční
zadání, změny,
otevření, stažení, tisk).

Klíčové procesy

1. Procesy zajišťující ochranu důvěrnosti údajů účastníků studie;
2. Procesy pro správu počítačových systémů k zajištění vhodnosti pro daný účel a vhodné používání;
3. Procesy k zajištění základních prvků klinické studie, jako je randomizace, úprava dávkování a zaslepení;
4. Procesy na podporu klíčových rozhodnutí, jako je finalizace údajů před analýzou, odslepení, přiřazení k datovým souborům pro analýzu, změny v návrhu klinické studie, případně činnosti např. výboru IDMC (*Independent Data Monitoring Committee*).

Klíčové procesy – pokračování



- Týkají se celého životního cyklu dat;
- Zaměřují se na kritičnost dat;
- Měly by být adekvátně a přiměřeně zavedeny;
- Měly by být řádně zdokumentovány.

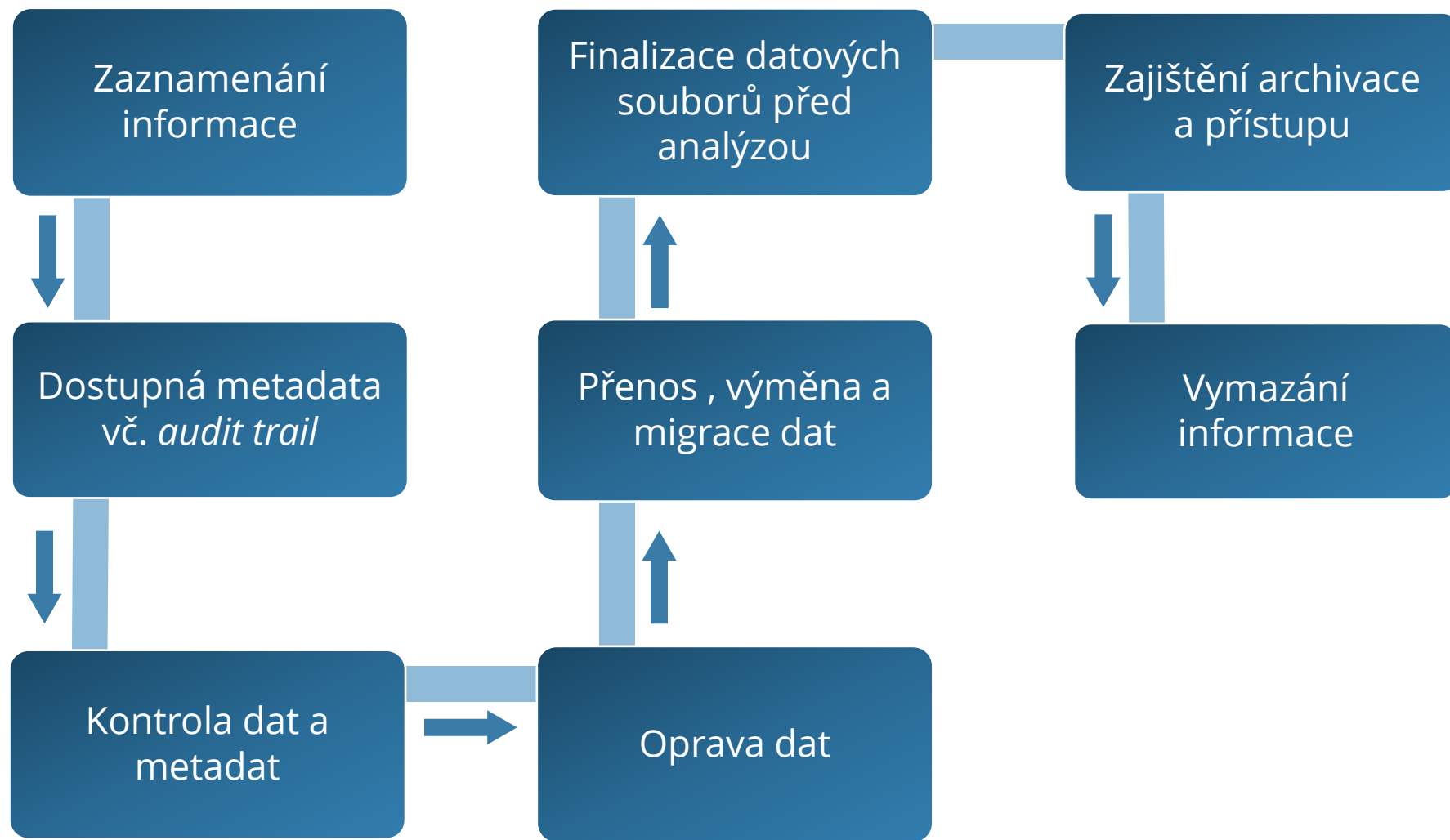
4.1 Zabezpečení zaslepení při správě dat

- Zachování integrity zaslepení
 - při navrhování systémů,
 - správě účtů uživatelů,
 - delegování odpovědností s ohledem na zpracování údajů a zajištění přístupu k údajům na pracovištích, přenosy údajů, kontrolu databáze, statistickou analýzu.

4.1 Zabezpečení zaslepení při správě dat – pokračování

- **Role, odpovědnosti a postupy** pro přístup k nezaslepeným informacím by měly být definovány a zdokumentovány všemi příslušnými stranami v souladu s protokolem.
- Měly by být zavedeny vhodné strategie pro zmírnění rizika neúmyslného odslepení zaslepeného personálu zkoušejícího pracoviště.
- Součástí hodnocení rizik by měla být i možnost zrušení zaslepení.
- Každé plánované, neplánované včetně neúmyslného nebo nouzového **odslepení**, by mělo být **zdokumentováno**.
 - Každé neplánované odslepení by mělo být posouzeno z hlediska dopadu na výsledky studie a měla by být přijata příslušná opatření.

4.2 Prvky životního cyklu dat



Záznam informací

Zaznamenání informace

- Verifikace v případě přepisu.
- Získaná data doplněná metadaty.
- Zvážení automatických kontrol validity.



Metadata

- Vytváření uživatelských účtů, změn rolí, oprávnění a přístupů.
- Umožnění změn údajů bez vymazání originálního zápisu a zdokumentováním všech změn.
- Kromě přímého zadání zaznamenávají a udržují i činnosti pracovního postupu.
- Vedení *audit trail*.
- Automatické zachycení data a času.

Kontrola, opravy a přenosy dat

Kontrola dat a metadat

- Procesy pro přezkoumání údajů, audit trail a dalších relevantních metadat.
- Plánovaná činnost.
- Rozsah a povaha by měly být založeny na rizicích a přizpůsobeny příslušné studii a na základě získaných zkušeností v průběhu studie.

Oprava dat

- Postupy pro opravu chyb v údajích, které by mohly ovlivnit spolehlivost výsledků studie.
- Opravy přiřazené k osobě nebo počítačovému systému.
- Opravy odůvodněné a podložené zdrojovými záznamy a provedené včas.

Přenos, výměna a migrace dat

- Ověřené procesy k zajištění přenosu elektronických dat vč. metadat mezi počítačovými systémy se zachováním integrity a důvěrnosti dat.
- Proces by měl být zdokumentovaný, dosledovatelný.
- Zabránit ztrátě dat a nechtěným změnám.

Analýza, archivace, destrukce

Finalizace datových souborů před analýzou

- Stanovená dostatečná kvalita údajů pro průběžnou a finální analýzu.
- Zavedení včasných a spolehlivých procesů pro získávání, ověřování, validaci, přezkouvání a opravu chyb.
- Zdokumentované a odsouhlasené činnosti podle stanovených postupů.
- Výběr dat a určení souborů pro analýzu jsou v souladu s plánem a zdokumentovány.

Archivace a přístup

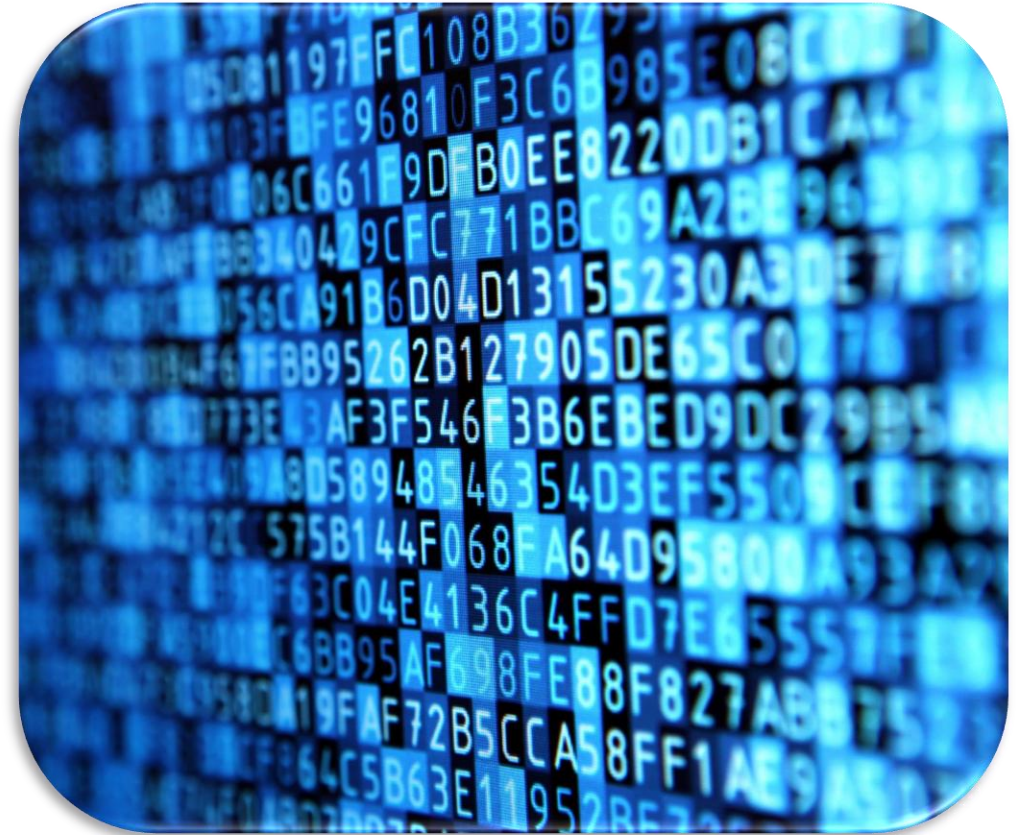
- Data a metadata by měla být archivována způsobem umožňujícím jejich vyhledání, čitelnost.
- Ochrana dat před neoprávněným přístupem a změnami v průběhu archivace.

Vymazání

- Nastane až v případě, že již data nejsou potřebná podle platných regulačních požadavků.

4.3 Počítačové systémy

- Odpovědnosti a činnosti v souvislosti s počítačovým systémem používaným v klinické studii by měly být **jasné a zdokumentované** a vhodné pro danou klinickou studii.
- Odpovědná strana by měla zajistit, aby osoby, které systém vyvíjejí, znaly jeho zamýšlený účel a regulační požadavky.



Počítačové systémy - příklady

eISF

eCRF

ePRO

Lab/Imaging systems

IRT

Electronic Medical Records

Odpovědnosti odpovědné osoby

4.3.1 Postupy pro používání počítačových systémů

- Dokumentované postupy, které zajistí vhodné používání pro základní činnosti související se sběrem, zpracováním a správou údajů.

4.3.2 Školení

- Osoby používající počítačové systémy by měly být řádně proškoleny v jejich používání.

Odpovědnosti odpovědné osoby – pokračování



4.3.3 Zabezpečení

- Bezpečnost zajištěna po celou dobu životního cyklu údajů.
- Bezpečnostní kontroly (vč. správy uživatelů, průběžná opatření k prevenci, odhalování a zmírňování narušení bezpečnosti).
 - Požadavky na ověřování uživatelů, správa hesel, nastavení brány firewall, antivirový software, bezpečnostní opravy, monitorace systému, testování průniku.
- Záloha dat.
- Postupy zahrnující: bezpečnostní opatření systému, zálohování dat, obnovu po havárii, zabránění neoprávněnému přístupu a ztráty dat. Tato opatření by měla být pravidelně testována.

Odpovědnosti odpovědné osoby – pokračování

4.3.4 **Ověřování = validate**

- Stav validate systému před použitím i po celou dobu jeho životního cyklu s ohledem na rizika (dříve shromážděná i nově získaná) zohledňující zamýšlené použití systému, jeho účel, význam údajů/záznamů a potenciál ovlivnit práva a bezpečnost účastníků a spolehlivost výsledků studie.
 - Systém splňuje stanovené požadavky na úplnost, přesnost a spolehlivost, výkonnost.
 - Ověřování standardních funkcí, i těch nakonfigurovaných specificky pro daný protokol vč. automatických kontrol zadávaných údajů a výpočtů.
 - Validate systému jako vhodného pro použití ve studii. Vedení a uchovávání validační dokumentace.
 - Pravidelná revize.
- Postupy validate zahrnují:
 - Návrh systému, požadavky, testování funkčnosti, konfigurace, spuštění, nastavení, instalace a řízení změn.
 - Zahrnuje definování požadavků a specifikací systému a jejich testování spolu se související dokumentací – systém je vhodný pro použití ve studii, zejména pro kritické funkce (randomizace, dávkování, titrace, snižování dávek, sběr údajů o *endpointech* studie).
- Případné nevyřešené problémy zdůvodněny a související rizika řešena strategiemi zmírnění.

Odpovědnosti odpovědné osoby – pokračování

4.3.5 **Spuštění systému**

- Systémy specifické pro klinickou studii jsou aktivovány až po obdržení všech potřebných schválení týkajících se daného zkoušejícího pracoviště.

4.3.6 **Selhání systému**

- Zavedení pohotovostních postupů k zabránění ztráty nebo nedostupnosti údajů, které jsou zásadní pro bezpečnost účastníků, rozhodnutí o studii nebo její výsledky.

Odpovědnosti odpovědné osoby – pokračování

4.3.7 Technická podpora

- Zavedení mechanismů pro dokumentování, vyhodnocování a správy problémů s pravidelným přezkoumáváním kumulovaných problémů s cílem identifikovat ty, které se opakují a/nebo jsou systémové.
- Problémy řešené podle jejich kritičnosti a včas.

4.3.8 Správa uživatelů

- Kontroly přístupu.
- Přidělování přístupu dle povinností a funkcí uživatele a opatření pro zaslepení.
- Zrušení přístupů, pokud již nejsou potřeba. Proces pro pravidelné přezkoumání přístupů.
- Oprávnění uživatelé a přístupová oprávnění zdokumentována, udržována a uchovávána vč. veškerých aktualizací a času udělení přístupu.

Konec kapitoly 4

Povinnosti Zkoušejícího

- ICH E6 (R3) kapitola 2
- **2.12 Záznamy**
 - Integrita je zajištěna. Včasný přístup je zajištěn.
 - Zdrojové záznamy o každém účastníkovi studie.
 - Ochrana údajů účastníků studie a sbíraných dat.
 - Počítačové systémy používané v souladu s protokolem.



Povinnosti Zadavatele

ICH E6 (R3) kapitola 3

3.16 **Data a záznamy** - Zpracování dat:

- Integrita.
 - Důvěrnost údajů.
 - Kontrola kvality.
 - Specifikace sběru údajů v Protokolu.
 - Zdokumentované postupy.
 - Ochrana zaslepení a postupy pro odslepení.
 - Instrukce a pokyny pro zkoušející/institute.
 - Opravy chyb.
 - Zajisti včasný přístup k údajům.
- Zadavatel nemá výhradní kontrolu nad zaznamenanými daty (zabránit nezjistitelným změnám).
 - Potvrzení zadaných dat od zkoušejícího.
 - Procesy pro analýzy.
 - Jednoznačný identifikační kód účastníka studie.
 - Opatření na ochranu soukromí a důvěrnosti osobních údajů účastníků studie (i pro případ ev. odstoupení či ukončení ve studii).
 - Bezpečnostní ochrana dat.
 - Procesy a postupy pro nahlášení bezpečnostního incidentu.
- Programování a analýza dat.
 - Statistické činnosti.
 - Nutné číst ve spojení s ICH E9 (R1).
 - Vedení a uchovávání záznamů.
 - Přístup k záznamům.
 - Zkoušející/Institute umožní přímý přístup ke zdrojovým záznamům pro účely monitorování, auditů, inspekcí, kontrol etických komisí.

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

Doplněk A
Investigátorská brožura

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Obsah

A.1 Úvod

A.2 Obecná doporučení

A.3 Obsah IB

A.1 Úvod

Brožura pro zkoušejícího (IB) je souhrnem klinických a neklinických a všeobecných informací o hodnoceném léčivém přípravku. Tyto informace musí být relevantní pro příslušnou klinickou studii a dostatečné pro její podporu.

- Jejím účelem je poskytnout zkoušejícím informace o určené dávce, dávkovacím režimu, způsobu podávání a také postupech pro sledování bezpečnosti.
- Měla by pomoci zkoušejícím předvídat, případně se vyhnout, správně rozpoznat a léčit případné nežádoucí příhody. Proto je primárně určena pro zkoušející, kteří se s ní musí seznámit.
- V případě, že hodnocený léčivý přípravek je registrován a autorizován pro používání v EU a je ve studii používán v souladu se **Souhrnem údajů o přípravku** (SPC = *Summary of Product Characteristics*) pro příslušnou diagnózu, IB je možné nahradit SPC.

Vývoj a aktualizace

- Zodpovědnost - Zadavatele

Pokud je studie iniciovaná zkoušejícím, je nutné zjistit a domluvit s držitelem.

ICH E6 (R3) kapitola 3

3.16 **Data a záznamy**

- registrace poskytovaného zkoušeného přípravku.
- IB je nutné přezkoumat minimálně jednou ročně a podle potřeby zrevidovat v souladu s dokumentovanými postupy zadavatele.
 - Aktualizovaná IB se předkládá na příslušné authority (regulační autorita a etická komise) a ke zkoušejícím.
 - Roční přezkoumání probíhá jako součást vytváření Roční zprávy o bezpečnosti (ASR = *Annual Safety Report*, dříve DSUR = *Development Safety Update Report*) a je svázáno s mezinárodním datem zahájení vývoje (DIBF = *Development International Birth Date*).
 - V případě změn nežádoucích účinků je často aktualizace IB následovaná aktualizací informovaného souhlasu.



Referenční informace o bezpečnosti a hodnocení rizik a přínosů

Referenční bezpečnostní informace (RSI = *Reference Safety Information*)

- Jsou nezbytnou součástí IB a poskytují důležitý referenční bod pro urychlené hlášení **podezření na neočekávané závažné nežádoucí účinky (SUSAR = Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)** v KH.
- Obsahují **seznam nežádoucích účinků** včetně informace o jejich četnosti a povaze. Tento seznam slouží k určení očekávanosti podezření na závažný nežádoucí účinek a následně k určení, zda je třeba hlášení urychlit v souladu s platnými regulačními požadavky.
- Toto vyhodnocení provádí Zadavatel či ten, kdo je autorizován pro bezpečnostní hlášení pro příslušné KH. Zkoušející hlásí veškeré nežádoucí příhody bez ohledu na vztah ke zkoušenému přípravku či na jeho očekávanost a závažnost.



A.2 Obecná doporučení

IB má být napsaná srozumitelně, objektivně s vyváženými informacemi a nepropagační formou.

Obsahuje dostupné fyzikální, chemické, farmaceutické, farmakologické, toxikologické, farmakokinetické, metabolické a neklinické i klinické informace, které jsou relevantní pro fázi klinické studie zkoušeného prostředku.

IB bývá poskytována výhradně v anglickém jazyce.

Prohlášení o důvěrnosti (Confidentiality)

- I v případě, že není součástí IB, tento dokument je považovaný za přísně důvěrný a musí se s ním i takto nakládat.

Identifikace zadavatele a zkoušeného přípravku (chemický, generický a obchodní název).

Datum vydání.

- Doporučuje se také uvést verzi vydání a odkaz na verzi a datum vydání dokumentu, který nahrazuje.

Podpisová strana.

- Pokud není součástí IB, zkoušející musí stvrdit seznámení se s dokumentem jiným způsobem.

IB by měla obsahovat následující části vč. odkazů na literaturu, publikace či zprávy dlp.

A.3 Obsah IB – jednotlivé části

Obsah
Souhrn
Úvod
Fyzikální, chemické a farmaceutické vlastnosti a složení
Neklinické studie - Neklinická farmakologie - Farmakokinetika a metabolismus přípravku u zvířat - Toxikologie
Účinky na člověka - Farmakokinetika, biologická dostupnost, populace, interakce - Bezpečnost a účinnost - Zkušenosti s marketingem
Shrnutí

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

Doplněk B
Protokol

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

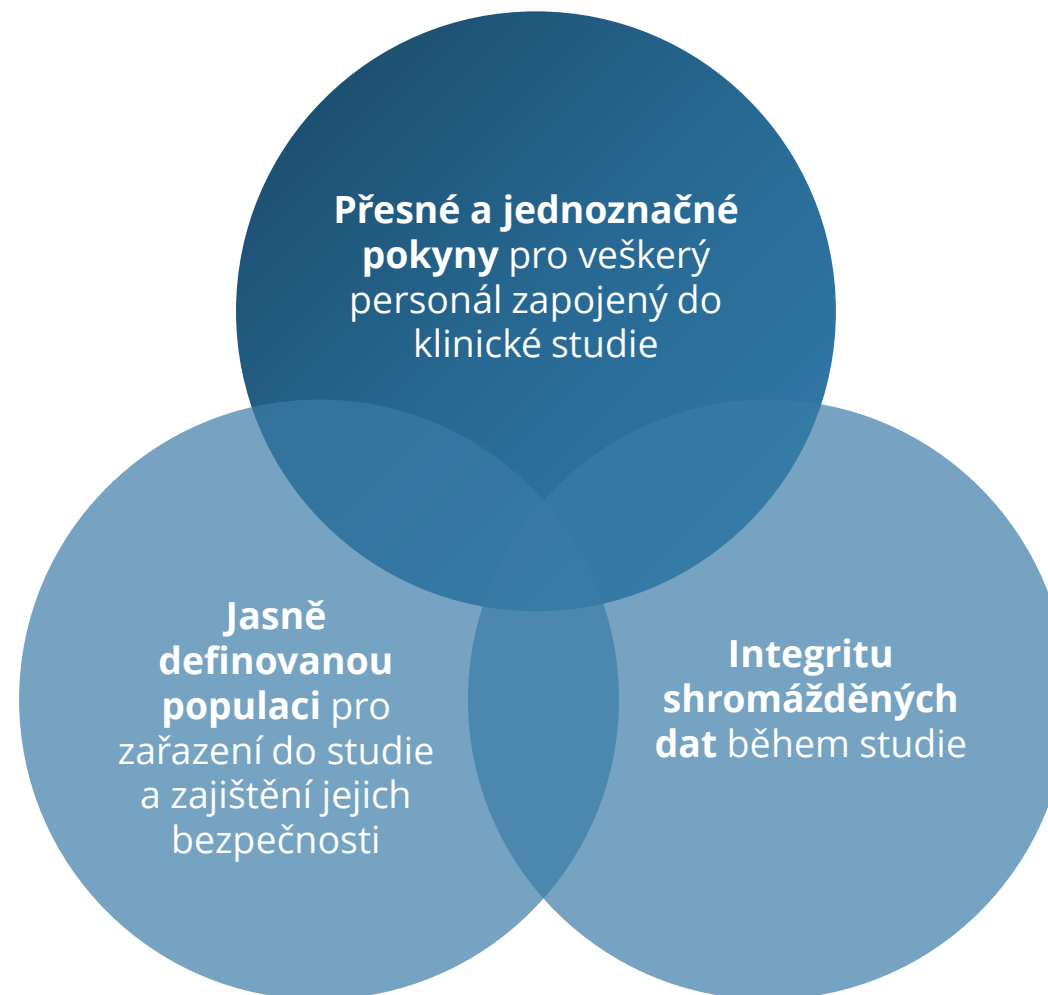
Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Obsah

- B.1 Obecné informace
- B.2 Úvodní informace
- B.3 Cíle a účel studie
- B.4 Design studie
- B.5 Výběr účastníků
- B.6 Předčasné ukončení léčby
účastníka a účasti ve studii
- B.7 Studijní léčba
- B.8 Hodnocení účinnosti
- B.9 Hodnocení bezpečnosti
- B.10 Statistika
- B.11 Přímý přístup ke zdrojovým
záznamům pro účely
monitoringu, auditu, inspekce
- B.12 Nastavení a kontrolu kvality
- B.13 Etické aspekty
- B.14 Nakládání s daty a záznamy
- B.15 Financování a pojištění
- B.16 Publikační pravidla

Co je protokol?

- **Protokol klinické studie** je klíčový schválený dokument, který popisuje cíle, design, metodologii a organizaci studie.
- Je to detailní návod pro provedení klinické studie.
- Protokol by měl zajistit



B.2 Co obsahuje protokol studie?



B.1-3 Obecné a úvodní informace o klinické studii

- Název studie, unikátní identifikační číslo protokolu a datum jeho vydání
- Název a adresa zadavatele studie a jména osob, které jsou oprávněny protokol podepsat
- Název a charakteristika hodnoceného léčivého přípravku (HLP), včetně souhrnu relevantních preklinických údajů, odůvodnění dávky a způsobu podání
- Souhrn známých a předpokládaných rizik a přínosů pro účastníka studie
- Popis cílové populace
- Cíle (endpoints) a účel studie

B.4 Design studie

- Popis zvoleného uspořádání studie (např. dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, adaptivní nebo paralelní design, platform/umbrella/basket apod) a jeho schematické znázornění
- Zvolená metoda pro minimalizaci zkreslení (bias) – randomizace nebo zaslepení
- Uchovávání randomizačních kódů a postupy pro jejich odslepení
- Očekávaná doba zapojení účastníka do studie a popis posloupnosti a délky všech částí studie, včetně případného následného sledování (follow-up)

B.5-6 Výběr účastníků studie a jejich ukončení

- Vstupní (inclusion) a vylučující (exclusion) kritéria pro zařazování účastníků studie
- Mechanismus pro screening a případný pre-screening účastníků studie
- Bližší podmínky pro ukončení léčby účastníka studie ze strany zkoušejícího nebo odvoláním souhlasu účastníkem

B.7 Studijní léčba

- Popis podávaných léčivých přípravků, zahrnující dávkování, lékovou formu, balení a značení
- Povolená a zakázaná souběžná léčba
- Postupy pro evidenci a kontrolu hodnoceného léčivého přípravku, včetně placeba a případných dalších komparátorů
- Podmínky ukončení nebo přerušení studijní léčby a změny dávky během studie

B.8-9 Hodnocení účinnosti a bezpečnosti

- Metody a načasování pro hodnocení, zaznamenávání a analýzu parametrů účinnosti
- Postup pro získávání, zaznamenávání, monitorování a hodnocení nežádoucích příhod a dalších stanovených bezpečnostních parametrů

B.10-16 Další oblasti

- Statistika (detailní popis zvolených statistických metod)
- Přímý přístup ke zdrojovým záznamům pro účely monitoringu, auditu, inspekce
- Nastavení a kontrolu kvality
- Etické aspekty
- Nakládání s daty a záznamy
- Financování a pojištění
- Publikační pravidla

Správná klinická praxe

podle ICH E6 (R3)

verze 1.0

Doplněk C

Základní záznamy pro provádění klinické studie

CZECRIN
ACADEMY

Národní infrastruktura
pro klinický výzkum

CZECRIN

Součást Centra excellence CREATIC
Masarykova univerzita, Brno

Obsah

- C.1 – Úvod
- C.2 – Management základních záznamů
- C.3 – Posouzení důležitosti záznamů a tabulka základních záznamů

C.1 Základní záznamy pro provádění klinické studie

Nová definice pojmu **Základní záznamy** (*Essential Records*) podle ICH GCP E6 (R3) (dříve *Essential Documents*).

Základní záznamy jsou **dokumenty a data (včetně souvisejících metadat)**, v jakémkoli formátu, které se vztahují ke klinické studii, napomáhají jejímu průběžnému řízení a jako celek umožňují vyhodnotit použité metody, faktory ovlivňující studii a přijatá opatření během jejího provádění. To slouží k posouzení spolehlivosti výsledků studie a ověření, že byla provedena v souladu se zásadami správné klinické praxe (GCP) a platnými regulačními požadavky (viz Příloha C).

C.1 Základní záznamy

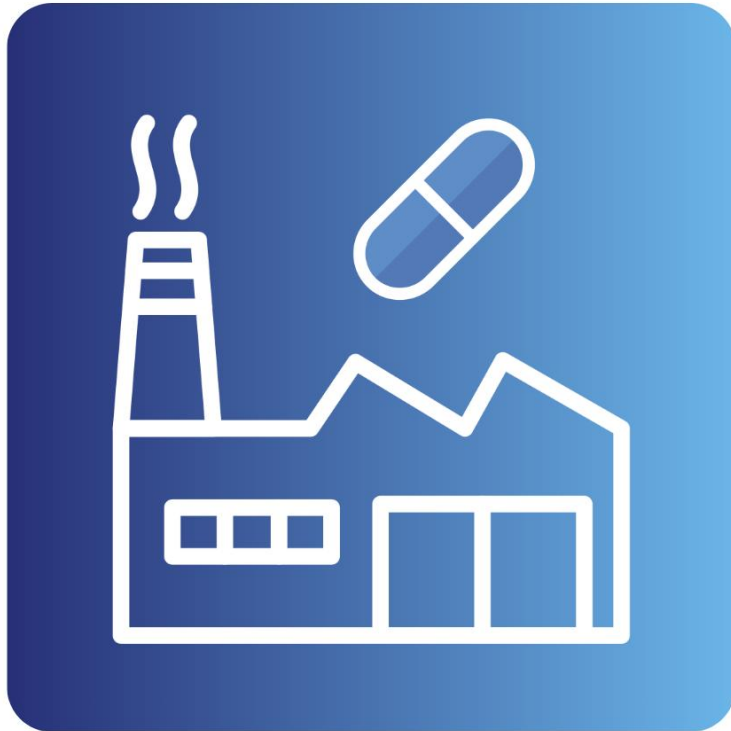
Vznikají během přípravy, v průběhu klinické studie a po jejím ukončení

Účel:

- Zhodnocení souladu klinické studie se zásadami GCP a regulačními požadavky
- Dohled ze strany zkoušejícího (oversight), zadavatele (monitoring, audit) a inspektorů národních regulačních autorit, příp. etické komise
- Ověření spolehlivosti výsledků (GCP princip 9)

C.1 Koho se základní záznamy týkají?

Zadavatel



Zkoušející



Povinnosti zadavatele

- Specifikovat sbíraná data a metody jejich sběru v protokolu
- Zajistit vhodné a validované nástroje na sběr dat (eCRF, ePRO, IWRS, atd.)
- Zajistit důvěrnost, integritu a kontrolu dat v průběhu studie
- Informovat zkoušející o požadavcích na uchovávání základních záznamů
- Uchovávat dokumenty bezpečně a podle předpisů
- Poskytnout zkoušejícím včasný přístup k datům shromážděným v souladu s protokolem

Povinnosti zkoušejících

- Definovat, co je zdrojový záznam, kde se nachází a jak budou data sbírána. K tomu slouží tzv. *Source Data Location List*, který by měl být součástí ISF a aktualizován dle potřeby
- Vést adekvátní zdrojové záznamy
- Zajistit jejich přesnost, úplnost, čitelnost, vysvětlit případné odchylky
- Zajistit včasnost dat poskytovaných zadavateli
- Uchovávat záznamy ke studii dle regulačních požadavků a mít nad nimi kontrolu
- Umožnit oprávněným osobám přístup k ISF (monitor, auditor, etická komise, regulační úřady)

C.2 Management základních záznamů

Úložiště základních záznamů = **Trial Master File (TMF)**

Část TMF vedená zkoušejícím = **Investigator Site File (ISF)**

Forma:

- Papírová – šanony
- Elektronická – eTMF/eISF



C.2 Management základních záznamů

System ukládání záznamů by měl (bez ohledu na typ použitého média) po celou dobu studie (včetně archivace) umožnit:

- jasnou identifikaci dokumentů
- historii verzí
- vyhledávání a získání dokumentů

Včasné ukládání dokumentů a jejich aktualizace (v případě potřeby)

Dle typu dokumentu: datum a podpis (elektronický/fyzický), jména autorů/kontrolora/schvalovatele

C.2 Management základních záznamů

Dokumenty týkající se výhradně činnosti jedné strany mohou být uchovávány pouze tam.

Příklad: Data Management Plan (Zadavatel), Identification log (Zkoušející)

Originály dokumentů by měly být uchovány u strany, která je vytvořila.

Příklad: Podpisová strana protokolu u zkoušejícího

Pokud kopie trvale nahrazuje originál, měla by splňovat požadavky pro **certifikované kopie**.

Příklad: Kopie záznamu EKG na termocitlivém papíře



C.2 Management základních záznamů

Některé základní **záznamy, které souvisejí** s IMP, zařízením, procesy nebo systémy **napříč více studiemi lze uchovávat mimo TMF/ISF**. Vždy však s odkazem na místo uložení

Příklad: Investigator's Brochure, smlouvy, SOP, validační záznamy

Při sdílení dokumentů nutné dbát na zaslepení a ochranu osobních údajů!

Příklad: Subject identification log nikdy nesmí být sdílen mimo centrum.

Management ISF – další praktické tipy

- Staré verze dokumentů (protokol, IB, ICF, manuály, atd.) ponechat kompletní, přeškrtnout a označit jako „SUPERSEDED“ + datum
- Žádné prázdné záložky
Uvést N/A, pokud nejsou aplikovatelné, nebo vysvětlit důvod (dokument uložen jinde, ještě nevznikl, atd.)
- V eISF dodržovat standardní formát názvu souborů
- **ISF má být samovypovídající. Zejména nestandardní situace je potřeba řádně zdokumentovat** (NTF, korespondence, aj.)



C.2 Management základních záznamů

Klíčová je integrita dat

„Zahrnuje míru, do jaké data splňují klíčová kritéria: být přiřaditelná, čitelná, zaznamenaná současně s dějem, originální, přesná, úplná, zabezpečená a spolehlivá, tak aby byla vhodná pro daný účel.“ (ICH GCP E6 R3 – Glossary)

Použití principů ALCOA++, které určují, jaké vlastnosti musí data mít.

Data v klinických studiích mají být →



Přiřaditelná (Attributable)

K osobě, která je zaznamenala a kdy



Čitelná (Legible)

Snadno čitelná po celou dobu



Současná (Contemporaneous)

Zaznamenaná v době, kdy byla získána.



Původní (Original)

Pokud jsou nahrazeny kopií, musí být certifikovaná.



Přesná (Accurate)

Záznamy musí být přesné a odrážet skutečnost. Změny a opravy musí být provedeny tak, aby bylo možné dohledat původní záznam.



Kompletní (Complete)

Data musí být úplná, všechny změny musí být jasně zaznamenány (audit trail).



Konzistentní (Consistent)

Zaznamenávána chronologicky s jasnými časovými razítky.



Trvalá (Enduring)

Uchovávána ve formátu, který zachovává jejich integritu po celou dobu



Dostupná (Available)

Po celou dobu životního cyklu studie, včetně archivace



Sledovatelná (Traceable)

Je možné dohledat původ dat, kdo je zaznamenal a jak se v čase měnila.

C.3 Posouzení důležitosti záznamů

- Rozsah a typ záznamů závisí na designu studie, přístupu k řízení rizik, důležitosti a relevanci konkrétních dokumentů pro danou studii – tzv. přístup ***Fit-for-purpose*** (novinka v rámci R3)
- Posouzení, zda je záznam základní a musí být uchován by mělo vycházet z kritérií v kapitole C.3.1 ICH E6 (R3). Tento proces není nutné dokumentovat.

C.3 Základním záznamem je takový dokument, který se týká:



- Dokumentace pro regulační autority
- Schválení
- Plány a postupy
- Smlouvy a dohody



- Školení/kvalifikace zkoušejících, zadavatele a poskytovatele služeb (např. CRO, home-care, atd.)
- Delegování činností



- Data + metadata
- Validace počítačových systémů a jejich vhodnost pro daný účel



Hodnocený léčivý přípravek (IMP)



- Informace pro účastníky
- Zdrojová dokumentace
- Nábor a pre-screening
- Bezpečnost



Laboratoře
Management vzorků

← DOKUMENTACE PROVEDENÝCH POSTUPŮ →

← DOHLED ZKOUŠEJÍCÍHO, ZADAVATELE A REGULAČNÍCH ORGÁNŮ →

C.3 Tabulka základních záznamů

8.2. Before the clinical phase of the trial commences

During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally start

	Title of Document	Purpose	Located in Files of	
			Investigator /Institution	Sponsor
8.2.1	INVESTIGATOR'S BROCHURE	To document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator	X	X
8.2.2	SIGNED PROTOCOL AND AMENDMENTS, IF ANY, AND SAMPLE CASE REPORT FORM (CRF)	To document investigator and sponsor agreement to the protocol/amendment(s) and CRF	X	X
8.2.3	INFORMATION GIVEN TO TRIAL SUBJECT - INFORMED CONSENT FORM (including all applicable translations) - ANY OTHER WRITTEN INFORMATION	To document the informed consent To document that subjects will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent	X	X
	- ADVERTISEMENT FOR SUBJECT RECRUITMENT (if used)	To document that recruitment measures are appropriate and not coercive	X	
8.2.4	FINANCIAL ASPECTS OF THE TRIAL	To document the financial agreement between the investigator/institution and the sponsor for the trial	X	X

ICH E6 (R2)



Essential Records Table

If these trial records are produced, they are considered essential and should be retained (see sections C3.1 and C3.2).

Note: An asterisk () identifies those essential records that should generally be in place prior to the start of the trial (see section C2.5).*

Investigator's Brochure or basic product information brochure (e.g., summary of product characteristics, package leaflet or labelling)*

Signed protocol* and subsequent amendments during the trial

Dated, documented approval/favourable opinion of IRB/IEC of information provided to the IRB/IEC*

IRB/IEC composition*

Regulatory authority(ies) authorisation, approval and/or notification of the protocol* and of subsequent amendments during the trial (where required)

Completed signed and dated informed consent forms

Completed participant identification code list and enrolment log

- Notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events (SAEs) and related reports, where required
- Notification by sponsor and/or investigator, where required, to regulatory authority(ies) and IRB(s)/IEC(s) of suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) and of other safety information
- Notification by sponsor to investigators of safety information, where required

Interim or annual reports to IRB/IEC and regulatory authority(ies) (where required)

Source records

Data and relevant metadata (including documentation of data corrections) in the data acquisition tools

ICH E6 (R3)

C.3 Tabulka základních záznamů

Essential Records Table
If these trial records are produced, they are considered essential and should be retained (see sections C3.1 and C3.2).
<i>Note: An asterisk (*) identifies those essential records that should generally be in place prior to the start of the trial (see section C2.5).</i>
- Any other documented information (e.g., instructions for use of an investigational product or a device) - Advertisement for participant recruitment
Arrangement between parties on the financial aspects of the trial*
Insurance statement*
Signed agreement between involved parties,* for example: • Investigator/institution and sponsor • Investigator/institution and service providers • Sponsor and service providers • Sponsor and IDMC and/or adjudication committee members
Documentation of selection, assessment* and oversight of service providers conducting important trial-related activities
Relevant documents evidencing qualifications of investigator(s) and sub-investigator(s) (e.g., curriculum vitae) involved in conducting the trial*
Trial-specific training records*
Documentation of delegation of trial-related activities by the investigator*
Signature sheet documenting signatures and initials, unless only electronic signatures are used (of investigator and individuals delegated by the investigator)* (can be combined with documentation of delegation above)
Normal value(s)/range(s) for medical/laboratory/technical procedure(s) and/or test(s) included in the protocol*

Dokumenty označené hvězdičkou (*) by měly být k dispozici před zahájením studie.

Jste na konci prezentací.
Nyní pokračujte na test.
Hodně štěstí!