



Nejčastější nálezy z inspekcí u zkoušejícího

Petra Prouzová
SÚKL

13.05.2024

Sekce dozoru - Inspekční odbor

- ❖ **Oddělení správné výrobní praxe (SVP)**
- ❖ **Oddělení dohledu nad zpracováním biologických materiálů (ZBM)**
- ❖ **Oddělení klinických praxí (OKP)**





Inspekce

Typy inspekcí

- ❖ zkoušející
- ❖ CRO
- ❖ zadavatel
- ❖ plánovaná
- ❖ na podnět
- ❖ k certifikátu SKP/FIH
- ❖ ohlášená
- ❖ neohlášená
- ❖ cílená
- ❖ systémová
- ❖ CAPA

- 👁 Výběr KH - spolupráce s Odborem klinického hodnocení léčivých přípravků
- 👁 Kontakt s CRO - vyžádání přehledu aktivních center a počty screenovaných pacientů
- 👁 Výběr a kontakt s centrem - termín inspekce
- 👁 Ohlášení inspekce - vyžádání části studijní dokumentace, přístup do eCRF
- 👁 Zahájení inspekce na místě - nutná přítomnost statutárního zástupce či osoby jím pověřené
- 👁 Přítomnost CRA při inspekci - rozhodnutí je na centru, zástupce CRO je přítomen jako podpora centra, žádoucí

- ☉ Úvodní pohovor s PI a studijním týmem - představení centra a probíhajícího KH
- ☉ Předložení dokumentace, prohlídka prostor/lékárny, pohovory se členy studijního týmu, průběžné informování PI
- ☉ Závěrečný meeting
- ☉ Průběžná inspekční zpráva - odesíláno centru
- ☉ CAPA (nápravná a preventivní opatření)
- ☉ Inspekční zpráva - odesíláno centru a zadavateli





Cíl

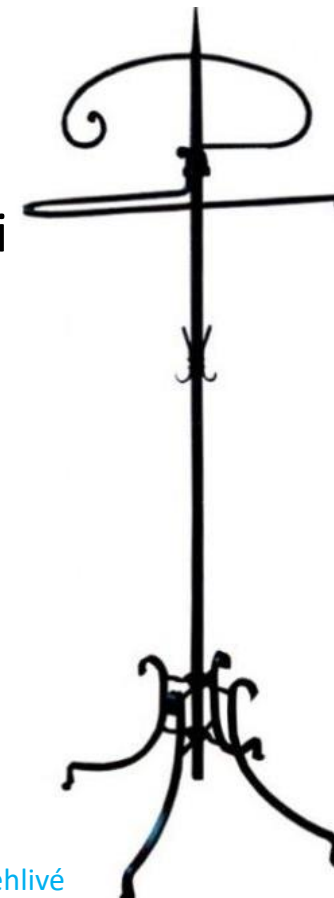
- 👁 Zadavatel – CRO – Zkoušející
- 👁 bezpečnost pacientů
- 👁 integrita dat
- 👁 správné provádění - přínos pro všechny – firmy (hledají pacienty do KH) x lékaři (hledají vhodné KH pro pacienty)

👁 Nastavení základních procesů

- ❖ cesta subjektu centrem
- ❖ cesta IMP – lékárna / centrum - SH
- ❖ záznamy

536/2014 NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES

(1) Při klinickém hodnocení by měla být chráněna práva, bezpečnost, důstojnost a kvalita života subjektů hodnocení a získané údaje by měly být spolehlivé a robustní. Zájmy subjektů by měly mít vždy přednost před veškerými jinými zájmy



5.18.4. Monitor's responsibilities

The monitor(s) in accordance with the sponsor's requirements should ensure that the trial is conducted and documented properly by carrying out the following activities when relevant and necessary to the trial and the trial site:

a) Acting as the main line of communication between the sponsor and the investigator.

b) Verifying that the investigator has adequate qualifications and resources (see 4.1, 4.2, 5.6) and remain adequate throughout the trial period, that facilities, including laboratories, equipment, and staff, are adequate to safely and properly conduct the trial and remain adequate throughout the trial period.

c) Verifying, for the investigational product(s):

i. That storage times and conditions are acceptable, and that supplies are sufficient throughout the trial.

ii. That the investigational product(s) are supplied only to subjects who are eligible to receive it and at the protocol specified dose(s).

iii. That subjects are provided with necessary instruction on properly using, handling, storing, and returning the investigational product(s).

iv. That the receipt, use, and return of the investigational product(s) at the trial sites are controlled and documented adequately.

v. That the disposition of unused investigational product(s) at the trial sites complies with applicable regulatory requirement(s) and is in accordance with the sponsor.

d) Verifying that the investigator follows the approved protocol and all approved amendment(s), if any.

e) Verifying that written informed consent was obtained before each subject's participation in the trial.

f) Ensuring that the investigator receives the current Investigator's Brochure, all documents, and all trial supplies needed to conduct the trial properly and to comply with the applicable regulatory requirement(s).

g) Ensuring that the investigator and the investigator's trial staff are adequately informed about the trial.

h) Verifying that the investigator and the investigator's trial staff are performing the specified trial functions, in accordance with the protocol and any other written agreement between the sponsor and the investigator/institution and have not delegated these functions to unauthorized individuals.

i) Verifying that the investigator is enrolling only eligible subjects.

j) Reporting the subject recruitment rate.

k) Verifying that source documents and other trial records are accurate, complete, kept up-to-date and maintained.

l) Verifying that the investigator provides all the required reports, notifications, applications, and submissions, and that these documents are accurate, complete, timely, legible, dated, and identify the trial.

m) Checking the accuracy and completeness of the CRF entries, source documents and other trial related records against each other. The monitor specifically should verify that:

- i. The data required by the protocol are reported accurately on the CRFs and are consistent with the source documents.*
- ii. Any dose and/or therapy modifications are well documented for each of the trial subjects.*
- iii. Adverse events, concomitant medications and intercurrent illnesses are reported in accordance with the protocol on the CRFs.*
- iv. Visits that the subjects fail to make, tests that are not conducted, and examinations that are not performed are clearly reported as such on the CRFs.*
- v. All withdrawals and dropouts of enrolled subjects from the trial are reported and explained on the CRFs.*

n) Informing the investigator of any CRF entry error, omission, or illegibility. The monitor should ensure that appropriate corrections, additions, or deletions are made, dated, explained (if necessary), and initialled by the investigator or by a member of the investigator's trial staff who is authorized to initial CRF changes for the investigator. This authorization should be documented.

o) Determining whether all adverse events (AEs) are appropriately reported within the time periods required by GCP, the protocol, the IRB/IEC, the sponsor, and the applicable regulatory requirement(s).

p) Determining whether the investigator is maintaining the essential documents (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

q) Communicating deviations from the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements to the investigator and taking appropriate action designed to prevent recurrence of the detected deviations



Nálezy

- 👁️ Delegation Log - přijetí odpovědnosti, stvrzení podpisem
 - ❖ nesprávně či nepřesně zadané odpovědnosti – vykonávají činnosti a nejsou delegováni x jsou delegováni a nevykonávají delegované činnosti
 - ❖ chybějící zastupitelnost
 - ❖ osoba není odborně způsobilá k vykonávání delegovaných činností – chybějící zdravotnické vzdělání (např. měření životních fcí, zacházení s IMP), vyšetření prováděná SN místo PI/SI

- 👁️ Přijetí odpovědnosti k datu podpisu souvisí se školením pro vykonávané činnosti

- 👁️ Aktuální podepsané CV, certifikáty GCP, certifikáty ke školení eCRF a k dalším elektronickým systémům

4.1.1. The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant documentation requested by the sponsor, the IRB/IEC, and/or the regulatory authority(ies).

4.1.2. The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.

4.1.3. The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.

4.1.5. The investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.

4.2.3. The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.

4.2.4. The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

ADDENDUM

4.2.5. The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions conducted at the trial site.

4.2.6. If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated.

- ❖ školení pro delegované odpovědnosti
- ❖ školení ke studijní dokumentaci - protokol + IP/IS, IB, Laboratory Manual...
- ❖ vedení záznamů o školení - časová posloupnost, „co a kdy“, úplnost a včasnost

4.2.4. The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

2.8. Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).

2.10. All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.

ADDENDUM

This principle applies to all records referenced in this guideline, irrespective of the type of media used.

2.13. Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented

4.9.0. The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail).

👁 Prostory pro provádění KH

- ❖ odpovídající prostory a vybavení pro naplnění požadavků pro provádění daného KH
- ❖ možnost oddělených prostor pro zaslepený a odslepený tým
- ❖ prostory pro zpracování vzorků

👁 Zařízení/přístroje

- ❖ vedení technické dokumentace pro používané přístroje a zařízení, př. platná kalibrace – teploměry, přístroje

*4.2.3. The investigator should have available an adequate number of qualified staff **and adequate facilities** for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.*

👁️ Protokol, IB, IP/IS

- ❖ nedostupnost dokumentů dokládajících, že PI bude postupovat dle dané verze protokolu, navazující školení, nejasnosti odkdy byl dokument používán
- ❖ dostupnost neschválených verzí, případně nezneplatněných verzí
- ❖ podepsání dokumentu dokládajícího, že PI bude postupovat dle protokolu před schválením protokolu SÚKL/EK
- ❖ DIL, bezpečnostní informace - nedostupnost v ISF, zkoušející nebyl seznámen/není záznam o seznámení s dokumentem, předávání informací v rámci studijního týmu
- ❖ používání pouze schválených (SÚKL, EK) verzí dokumentů

👁️ Identification Log, Screening Log, Enrollment Log

- ❖ jednoznačná identifikace subjektů, chybějící záznamy subjektů
- ❖ doložení chronologického zařazování subjektů dle identifikačních kódů

4.4.3. During the trial the investigator/institution should provide to the IRB/IEC all documents subject to review.

4.5.1. The investigator/institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies) and which was given approval/favourable opinion by the IRB/IEC. The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.

8. Essential documents for the conduct of a clinical trial

8.1 The investigator/institution should have control of all essential documents and records generated by the investigator/institution before, during, and after the trial.

- 👁️ Nedostupnost stanovisek SÚKL/EK ke schvalovaným dokumentům – úvodní rozhodnutí - dohromady schválení SÚKL a EK, schválení amendmentů

- 👁️ Kontrola dokumentů – centrum si ověří, že dokumenty, které byly dodány jsou uvedeny ve schválení

4.4.3. During the trial the investigator/institution should provide to the IRB/IEC all documents subject to review.

4.8.1. In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB/IEC's written approval/favourable opinion of the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects.

👁 Smlouva o provádění KH

- ❖ dostupnost smlouvy o provádění KH, případně neuvedení v ISF, kde je smlouva uložena
- ❖ nesprávně uvedené údaje ve smlouvě – identifikace KH, legislativa
- ❖ nedostupnost příloh

👁 Smlouva s třetí stranou (poskytovatel služeb) – např. s lékárnou

👁 Pojistná smlouva

- ❖ nedostupná pojistná smlouva nebo certifikát bez pojistných podmínek
- ❖ chybějící podpisy všech zúčastněných stran na dokumentu
- ❖ nesprávně uvedené údaje ve smlouvě/certifikátu – identifikace KH, číslo smlouvy

- 👁️ Proces podpisu IP/IS – PI/SI, vysvětlení - interview, možnost pro pacienta si samostatně projít, konzultovat s rodinou, položit dotazy
- 👁️ Podpis před provedením jakéhokoli úkonu
- 👁️ Subjekt podepíše a osobně datuje IP/IS – 2 stejnopisy, jeden zůstává v centru, druhý si odnáší pacient, první podepisuje pacient, lékař zkontroluje, datuje a stvrdí podpisem, dle nařízení u dětských subjektů stačí podpis jednoho rodiče
- 👁️ Včasné podepisování následných verzí IP/IS – pro SH musí být jasné k jakým změnám v souhlasu došlo = podpis zvýrazněné verze IP/IS
- 👁️ Podpis ostatních souhlasů – např. k uchovávání biologických vzorků pro budoucí výzkum

4.8.8. Prior to a subject's participation in the trial, the written informed consent form should be signed and personally dated by the subject or by the subject's legally acceptable representative, and by the person who conducted the informed consent discussion.

4.8.2 The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the subject's consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB/IEC's approval/favourable opinion in advance of use. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.

Nařízení 536/2014 - Article 29, Article 32 (Minors)

Pokyn SUKL KLH - 22

Informace nejsou zaznamenávány a zpracovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování

- 👁 Chybějící zdrojová dokumentace
- 👁 Neshoda zdrojové dokumentace se záznamy subjektů hodnocení (CRF) – data získaná z vyšetření, konkomitantní medikace, AE
- 👁 Nedostatečné záznamy ve zdrojové dokumentaci – studijní úkony, AE, vyplňování dotazníků – ten, kdo vyplňuje by měl dotazník podepsat

Nutné vědět, který dokument je zdroj

- 👁 Chybějící zhodnocení a/nebo podpis zkoušejícího – např. u laboratorních výsledků, kontrola úkonů prováděných jinými členy studijního týmu
- 👁 Nedostupné/neúplné kopie termolabilních záznamů EKG
- 👁 Chybějící identifikace SH v záznamech – na EKG, dotaznících a podobně

- 👁 Neshoda v informacích napříč dokumentací – IP/IS-Logy-Lékařská zpráva, sesterské záznamy-lékařské záznamy
- 👁 Chybějící záznamy („Note to File“) k nestandardním situacím
- 👁 Žádná nebo neúplná deidentifikace zdrojových záznamů subjektů při jejich poskytnutí zadavateli např. při SAE, úmrtí
- 👁 Kopírování informací při vytváření záznamů
- 👁 Opravy neprováděny dle GCP - není zachován původní záznam (přepis/“bělítko“), chybí datum a/nebo podpis
- 👁 Záznamy teploty uchovávání biologických vzorků - kde, co, za jakých podmínek, identifikace teploměru a daného KH, chybějící záznam o výměně teploměru

☞ Nesoulad s protokolem

- ❖ zařazovací/vyřazovací kritéria – neúplné hodnocení, předčasné záznamy
- ❖ neprovádění úkonů daných protokolem – vyšetření, nepodání premedikace, dotazníky, kontrola místa aplikace IMP...
- ❖ nedodržování časových intervalů – datum a čas návštěvy, úkony prováděné na návštěvě (odběry krve, měření životních funkcí, sledování SH po podání IMP)

☞ Zkoušející - postupy pro odslepení

2.10. All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.

8. Essential documents for the conduct of a clinical trial

8.2.17 DECODING PROCEDURES FOR BLINDED TRIALS - To document how, in case of an emergency, identity of blinded investigational product can be revealed without breaking the blind for the remaining subjects' treatment - zkoušející

- 👁 Expirace IMP – př. uchovávání v centru, výdej domů na delší časový úsek
- 👁 Dodání IMP do centra/lékárny – až po schválení EK a RA
- 👁 Záznamy
 - ❖ nesoulad v dokumentaci př. drug accountability log/lékařské zpráva/záznam sestry
 - ❖ záznam teploty uchovávání IMP – kde (zařízení i místnost), co, za jakých podmínek, identifikace teploměru a daného KH
- 👁 Nedostatky žádanka/výdejka
 - ❖ chybějící identifikace KH
 - ❖ pouze pro účely klinického hodnocení
 - ❖ chybějící datum, čas a podpis vydávající a přebírající osoby
- 👁 Transport IMP z lékárny do centra
 - ❖ nedodržení teplotních podmínek transportu
 - ❖ nedoložení dodržování teplotních podmínek transportu

5.14.2. The sponsor should not supply an investigator/institution with the investigational product(s) until the sponsor obtains all required documentation (e.g. approval/favourable opinion from IRB/IEC and regulatory authority(ies)).

LEK 12:

Výdej HLP je možný na žádanku nebo na recept v listinné nebo elektronické podobě – musí obsahovat všechny požadované náležitosti dle vyhlášky č. 329/2019 Sb., s uvedením textu „Pro účely klinického hodnocení“ a přesné označení (identifikaci) KH; žádanka/listinný recept se při výdeji opatří datem a podpisem vydávající osoby, žádanka rovněž podpisem přebírající osoby. Na jeden lékařský předpis lze učinit pouze jeden výdej HLP, výdej nelze opakovat, HLP musí být předepsán samostatně (ne s ostatní medikací).

- 👁 Opožděné hlášení SAE – do 24 hod, od doby kdy se o příhodě dozvěděl
- 👁 Chybějící záznam, kdy se zkoušející o SAE dozvěděl
- 👁 AE – chybějící záznamy v ZD, nesoulad ZD a CRF
- 👁 Vyhodnocení a hlášení AE/SAE

Nařízení 536/2014 - Článek 41 odst. 2

The investigator shall report to the sponsor all serious adverse events occurring to subjects treated by him or her in the clinical trial, unless the protocol provides differently. The investigator shall report serious adverse events to the sponsor without undue delay but not later than within 24 hours of obtaining knowledge of the events, ...

4.11.1.

All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator's Brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate reports should be followed promptly by detailed, written reports.

- 👁️ Zpráva z SIV (site initiation visit), FUL (follow-up letter)
- 👁️ Komunikace mezi CRO a centrem

8. Essential documents for the conduct of a clinical trial

8.3.11 RELEVANT COMMUNICATIONS OTHER THAN SITE VISITS - letters - meeting notes - notes of telephone calls To document any agreements or significant discussions regarding trial administration, protocol violations, trial conduct, adverse event (AE) reporting

Každá nestandardní situace by měla být zaznamenána a vysvětlena.

Záznamy, záznamy, ZÁZNAMY!



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz