

Monitor, monitoring KH

Inspekce GCP

Audit

MUDr. Alice Němcová

Monitor

 **Monitor** – interní nebo externí pracovník zadavatele

- ✓ Má příslušnou kvalifikaci a znalosti potřebné k monitorování KH
- ✓ Kvalifikace monitora – zdokumentována
- ✓ Povinnost monitora - znát:
 - ✓ Hodnocené LP
 - ✓ Protokol, event. jeho dodatky
 - ✓ IP/IS a další informace pro SH (deníky, karta SH...)
 - ✓ SP (SOP) zadavatele
 - ✓ Správnou klinickou praxi a právní předpisy vztahující se ke KH

Monitoring KH

- 👁 Povinný pro všechna KH
- 👁 Zajišťuje a zodpovídá zadavatel – volba monitora
- 👁 Monitorováním KH ověřuje zda:
 - ✓ jsou dodržována práva a zajištěna bezpečnost SH
 - ✓ jsou zaznamenávané údaje v KH správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dat
 - ✓ KH probíhá v souladu s poslední schválenou verzí protokolu, event. dodatků, GCP a právními předpisy
- 👁 Rozsah a způsob monitorování – určuje zadavatel
 - ✓ S ohledem na aktuální situaci KH, složitost KH (design), LP, volbu SH, fázi KH, rychlost náboru...

Monitoring KH- dodatek ICH E6 R2

-  Založen na rizicích při stanovení priorit
-  Flexibilita umožňující různé přístupy, které budou efektivnější a účinnější
-  Různé druhy monitoringu
 - V centru
 - Kombinovaný = v centru + centralizovaný
 - Centralizovaný
-  **Plán monitorování** – včetně zdůvodnění zvolené strategie

Monitoring KH- dodatek ICH E6 R2

 Centralizovaný monitoring = vyhodnocování kumulovaných dat na dálku za podpory data manažeru a biostatistiků

 Lze využít pro:

- a) Identifikaci chybějících či nekonzistentních dat
- b) Variabilita dat jednoho místa či mezi centry
- c) Vyhodnocování systematických a významných chyb ve sběru dat a jejich vykazování
- d) Analýza charakteristiky centra
- e) Výběr centra pro cílené monitorování

Úloha monitora

- ✓ **Monitoring** - před zahájením KH, v průběhu a po jeho ukončení
- ✓ **Zajišťuje spojení mezi zadavatele a zkoušejícím**
- ✓ **Ověřuje** (dle vyhlášky 226/2008):
 - ✓ **Výběr zkoušejícího** – zda má dostatečnou kvalifikaci a podmínky pro provedení KH
 - ✓ **Vhodnost centra** – technické i personální vybavení
 - ✓ **Zda zkoušející dodržuje protokol i všechny schválené dodatky**
 - ✓ **Zda byl IS podepsán před zařazením SH do KH**
 - ✓ **Zda zkoušející má poslední verzi IB a další náležející dokumenty**
 - ✓ **Že zkoušející i jeho spolupracovníci jsou náležitě seznámeni s KH**
 - ✓ **Zda všichni v centru pracují v rozsahu jim přidělených kompetencí**
 - ✓ **Zda zkoušející zařazuje SH v souladu s požadavky protokolu a sleduje průběh náboru SH**

Úloha monitora

- ✓ **Monitor ověřuje** (dle vyhlášky 226/2008):
 - ✓ Zdrojové dokumenty a další dokumentace KH jsou správné, úplné, správně uchováváné
 - ✓ Zda zkoušející zasílá požadované zprávy, hlášení
 - ✓ A kontroluje správnost a úplnost údajů v CRF vs. zdrojových datech
- ✓ Informuje zadavatele o zjištěných chybách a nedostacích
- ✓ O zjištěných nedostatcích a chybách – informuje zkoušející – provede opatření k nápravě
- ✓ Při své činnosti postupuje dle SP zadavatele

Studijní medikace – v centru i lékárně

Monitor ověřuje pro hodnocená léčiva, zda

- ✓ **dobu** a **podmínky uchovávání** jsou přijatelné
- ✓ jsou **zásoby** v průběhu KH dostatečné
- ✓ je odpovídajícím způsobem kontrolováno a **dokumentováno přejímání, používání a vracení LP** v místě hodnocení = centru
- ✓ V lékárně – **přijímání, uchovávání, vydávání**
- ✓ Dopočitatelnost – v centru (přijaté = vydané + vrácené + zbývá) i v lékárně (**přijaté = vydané + zbývá**)
- ✓ IMP – vydávány poze SH
- ✓ Zajištění likvidace nevyužité medikace

Monitor

✓ Předkládá zadavateli písemné zprávy o každé návštěvě centa:

- ✓ Datum, místo hodnocení, jméno zkoušejícího
 - ✓ Souhrn, co bylo kontrolováno
 - ✓ Zjištění odchylek a nedostatků + vyjádření monitora, jejich zhodnocení
 - ✓ Popis provedených či plánovaných opatření nebo jejich návrh
- ✓ Zpráva monitora – posouzena a vyhodnocena zadavatelem (zdokumentováno)
- ✓ **Důsledná a kvalitní práce monitora je důležitá pro správné provedení KH, k zajištění bezpečnosti SH a validních dat z KH.**

Monitor – co je důležité a čeho se vyvarovat

- ✓ Pečlivá příprava monitorovací návštěvy
- ✓ Být důsledný, poctivě zaznamenávat všechna zjištění, nedostatky, odchylky
- ✓ Monitorovací návštěvu provádět systematicky – dle přípravy
- ✓ Nedělat práci za zkoušející (*vyplňování CRF...*)
- ✓ Nespoléhat se na neověřené informace
- ✓ Neodkládat psaní zpráv z monitorovací návštěvy
- ✓ V žádném případě nemaskovat chyby
- ✓ Vzniklé problémy řešit

Monitor – některé nálezy z monitorovacích návštěv

- ✓ **Diskrepance mezi zdrojovou dokumentací a CRF**
- ✓ **Nedostatky v obecné dokumentaci v centru**
- ✓ **Chyby ve vydávání a dopočitatelnosti IMP**
- ✓ **Odchyłky od protokolu**
- ✓ **Nedostatky v procesu získávání IS**
- ✓ **Chyby ve vedení zdrojové dokumentace**
- ✓ **Nedostatky ve skladování IMP...**

Audit GCP

- 👁 = systematické, na zadavateli nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke KH
- 👁 účinná a objektivní kontrola kvality každého KH
- 👁 Kontroluje zda jsou všechny činnosti, záznamy a hlášení prováděna v souladu s aktuálně platným protokolem, jeho dodatky, SP zadavatele, v souladu se správnou klinickou prací a souvisejícími právními předpisy
- 👁 Auditor – patřičná kvalifikace, potřebné znalosti - zdokumentováno
- 👁 Zadavatel – plán auditů
 - Dle povahy KH, riziku pro SH, složitosti KH...

Audit GCP

Dělení auditů - typy

Z časového hlediska	• <u>Ve fázi přípravy KH</u> (např. audit přípravy studijní dokumentace, audit CRO...) • <u>V průběhu provádění KH</u> (v centru „ON-site!, farmakovigilanční, audit činnosti monitora (tj. auditovaný co-monitoring, audit dokumentace zadavatele „in house audit“...) • <u>Ve fázi zpracování dat</u> (audit databáze, statistického zpracování, závěrečné zprávy...) • <u>Po ukončení KH</u> (kdykoli dle potřeby, např. v průběhu registrace)
Z hlediska kauzality	• <u>Rutinní audit</u> (dle zavedeného systému kontrol..) • <u>„For case“ audit</u> (při podezření na non compliance či podvod) • <u>Předinspekční audit</u> (před ohlášenou inspekcí regulační autority)
Z hlediska pracovního vztahu auditora k zadavateli	• <u>Interní</u> – vlastním QA (Quality Assurance) auditorem • <u>Externí</u> – externím, nezávislým QA auditorem

Quality assurance = soubor systémových opatření a principů, které slouží k udržování a zlepšování kvality KH

Audit GCP – nálezy z auditů

I. Nezávažné (Minor Audit Findings)

***nezávažné** odchylky
od protokolu, noncompliance
s GCP standardy, právními
předpisy a SP
***neovlivní** kvalitu KH
***neohrozí** bezpečnost SH

Příklady:

**nesprávné opravy chybných
záznamů
*není aktuální životopis
zkoušejícího*

Nedostatky, které **lze
odstranit, napravit**

II. Závažné (Major Audit Findings)

***závažné** odchylky
od protokolu, noncompliance
s GCP standardy, právními
předpisy a SP
***neovlivní** kvalitu KH
***neohrozí** bezpečnost SH

Příklady:

**nebylo nahlášeno zahájení
KH
*nedodržení lhůty
farmakovigilančních hlášení*

Závažné nedostatky, které
**nelze odstranit, ale je možné
je doplnit**

III. Kritické (Critical Audit Findings)

***závažné** odchylky
od protokolu, noncompliance
s GCP standardy, právními
předpisy a SP
***by moly ovlivnit** kvalitu KH
***by mohly ohrozit
bezpečnost SH**

Příklady:

**nedodržení incl./excl. kritérií
při zařazení SH
podání chybné dávky IMP

Závažné nedostatky, které
nelze odstranit

Audit GCP – dodatek GCP ICH E6 R2

Při **zjištění neshody**, která významně ovlivňuje / může významně ovlivnit **ochranu lidských subjektů** nebo **spolehlivost výsledků klinického hodnocení**



zadavatel zanalyzuje základní příčinu a přijme příslušná nápravná a preventivní opatření.

Inspekce GCP

- ☞ Činnost kontrolních orgánů/regulačních autorit (SÚKL, EMA, FDA, regulační autority jiných ČS)
- ☞ Účinná a objektivní kontrola kvality KH - kontrola dokumentů, zařízení, záznamů, hlášení a všech ostatních zdrojů ve vztahu ke KH
- ☞ Prováděna v místech klinického hodnocení (centrech - zkoušející), v zařízení zadavatele, v zařízení CRO...
- ☞ Kontroluje, zda KH a všechny aktivity s ním spojené probíhají v souladu s GCP, platnou legislativou, schválenou a aktuální dokumentací KH
- ☞ Inspektor kontroluje standard kvality provádění KH

Inspekce GCP

Dělení inspekcí - typy

Z časového hlediska

- Před, během a po ukončení KH
- V průběhu registračního řízení
- Kdykoli po zaregistrování LP

Dle charakteru
inspekce

- Rutinní inspekce (*dle plánu inspekcí; předem ohlášené..*)
 - *cílené*
 - *systémové*
- „On case“ inspekce (*na podnět, může být neohlášená*)
- Následná inspekce (*k prověření, zda došlo ke splnění nápravných opatření z dříve provedené inspekce, předem ohlášené...*)
- Žádost o vydání certifikátu GCP (pouze pro centra BE,FK,FD...;
pokyn SKP-1 <http://www.sukl.cz/leciva/skp-1>)

Inspekce GCP – nálezy

1. Ostatní

*neovlivní kvalitu dat KH
*neohrozí bezpečnost a práva SH

Příklady:

*v průběhu KH v CRF nejsou vyplněna některá data, jsou ale zaznamenána ve zdrojové dokumentaci
*zkoušející nepodepsal IS

Lze je odstranit, vyžadují nápravná opatření

2. Významné

* mohou ovlivnit kvalitu a validitu dat KH
* Mohly by ohrozit bezpečnost a práva SH, ale není pro to důkaz

Příklady:

*zkoušející bez dostatečné kvalifikace, neproškolen
*členové studijního týmu nejsou proškoleni pro své činnosti

Nelze je odstranit, vyžadují nápravná opatření

3. Kritické

*ovlivňují kvalitu a validitu dat z KH
* ohrozí bezpečnost a práva SH

Příklady:

*opakované porušení protokolu – nedodržování incl./excl.kritérií
*smyšlená data

Nelze je odstranit, vyžadují nápravná opatření, mohou vést až k ukončení či přerušení KH – event. sankce



Dotazy - diskuse