



ICH E6 R3 Good Clinical Practice

MUDr. Alice Němcová – ředitelka Odboru klinického hodnocení léčivých přípravků
Ing. Petra Prouzová, Ph.D. – vedoucí Oddělení klinických praxí

03.09.2025

Program

- 👁 Úvod + zásady GCP + Etické komise
 - Přestávka Coffee break
- 👁 Zkoušející
 - Přestávka na oběd
- 👁 Zadavatel
 - Přestávka Coffee break
- 👁 Data z KH, záznamy, počítačové systémy
- 👁 Dodatky – Příručka pro zkoušejícího; Protokol; Základní záznamy
- 👁 Závěrečné shrnutí – základní změny ICH E6 R3 proti ICH E6 R2
- 👁 Odpovědi na dotaz

Historie

- 👁 **ICH** = INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

- 👁 **GCP** = mezinárodní, etický, vědecký a kvalitativní standard pro provádění studií s účastí lidských subjektů.
 - ICH E6 – 1. května 1996
 - ICH E6 R1 – 10. června 1996
 - ICH E6 R2 – 9. listopadu 2016
 - ICH E6 R3 – 6. ledna 2025 nabytí účinnosti **23. července 2025**

- 👁 Vychází z dokumentu ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies

Úvod – ICH E6 (R3)

- 👁 Jedna ze stěžejních směrnic ICH – doplňují ji další ICH směrnice
- 👁 Revize – **součástí celkové snahy o modernizaci prostředí KH a snížení zbytečné zátěže** všech zúčastněných stran (zadavatelé, monitori, zkoušející, účastníci hodnocení...)
- 👁 **Cíl revize** – učinit z **EU atraktivnější místo pro provádění KH**
- 👁 Nařízení 536/2014 pro KH odkazuje na ICH E6 – je v souladu s ICH E6 GCP i Helsinskou deklarací – vše je třeba v rámci KH dodržovat
- 👁 **Revize přepracovala původní znění** – zvýraznění kvality návrhů KH, zjednodušení proveditelnosti, řízení kvality založené na rizicích, větší ochraně zranitelných účastníků, telemedicína aj.

Obsah ICH E6 (R3)

- 👁 Úvod
- 👁 Zásady ICH GCP
- 👁 Etické komise
- 👁 Zkoušející
- 👁 Zadavatel
- 👁 Data z klinických hodnocení
- 👁 Dodatky
 - Příručka pro zkoušejícího
 - Protokol
 - Základní záznamy
- 👁 Glosář

Zásady GCP (1)

- Nová verze ICH E6 (R3) zavádí 11 klíčových zásad, které reflektují moderní přístup k řízení kvality v klinickém hodnocení.

Úvod zásad GCP – KH je základní součástí životního cyklu LP, jsou zásadní pro registraci LP i pro rozhodnutí o zdravotní péči založené na důkazech.

- Zdůraznění flexibility, zapojení pacientů a využití technologií.
- Provádění KH v souladu s pokrokovým vědeckým a technologickým vývojem.
- Podpora většího zapojení pacientů, patientských organizací, zdravotníků.
- KH by měla chránit práva, bezpečnost a pohodu účastníků a zajišťovat validitu dat. Být prováděna v souladu s etickými principy a zajistit spolehlivost výsledků.
- V ICH E6 R2 – úvod zásad GCP není**

Zásady GCP (2)

1. KH – prováděna v souladu s Helsinskou deklarací a platnými právními předpisy

- 👁 Práva, bezpečnost a pohoda účastníků > nad zájmy vědy a společnosti
- 👁 Aktivní sledování bezpečnostních dat v průběhu KH (v R2 nebylo)
- 👁 Průběžné přehodnocování risk/benefitů (rozšířeno)
- 👁 Důraz na rozmanitost populace (věk, etnický původ, výše vzdělání, aj.) (v R2 nebylo)
- 👁 Lékařská odpovědnost – lékař plně odpovídá za lékařská rozhodnutí; ale podpora členů týmu ve vzdělávání a zapojení dle jejich kvalifikace (rozšířeno)
- 👁 Ochrana důvěrných informací (GDPR, zdrav. dokumentace) – (upřesnění)
(z R2 zahrnuje 2.3, 2.2, 2.7, 2.11)

Zásady GCP (3)

2. Informovaný souhlas – dobrovolný, informovanost (v R2 – 2.9)

👁 Výrazně rozšířeno: definice procesu, přizpůsobení technologiím, situace nouze, souhlas zástupců, souhlas nezletilých.

👁 V souladu s místními regulačními požadavky (*zákon 378/2007 Sb.; pokyn KLH-22*)

3. Nezávislý přezkum EK – schvalování a dohled + pravidelný přezkum (v R2 – 2.6)

4. Vědecká validita (v R2 – 2.4 a 2.5)

👁 Dostatečná preklinická a klinická data k LP, vědecky podložené KH, aktuální data.

👁 Posílen důraz na průběžné přehodnocování poznatků během studie.

5. Kvalifikace (v R2 – 2.4 a 2.5)

👁 V R3 více profesí, včetně IT, datových expertů, lékárníci atd.

Zásady GCP (4)

6. Kvalita provádění KH (v R2 – 2.13)

- ☞ Quality by Design; Nový koncept „critical-to-quality factors“, důraz na **preventivní přístup** místo reakce na to, co se stalo.

7. Nastavení procesů a opatření dle rizika pro účastníky a validitu dat (v R2 nebylo)

8. Protokol – napsán jasně, stručně, vědecky podložený, proveditelný (v R2 – 2.5)

- ☞ Uvedeny jasné vědecké cíle.
- ☞ Plán statistické analýzy, plán správy dat, plán monitoringu, aj.

9. Spolehlivost výsledků KH (v R2 – 2.10 + doplnění)

- ☞ Přesně definované požadavky na datové systémy, zacházení s daty, archivaci a **transparentnost výsledků**.

Zásady GCP (5)

10. Jasné stanovení úloh a odpovědností pro průběh KH (v R2 – 2.13)

- ☉ Vše řádně zdokumentované
- ☉ Plná odpovědnost zadavatele, i když některé činnosti delegoval – obsaženo ve smlouvách; totéž platí pro PI
- ☉ Zadavatel i zkoušející by měli udržovat dohled nad delegovanými činnostmi

11. Hodnocené léčivé přípravky (IMP) v KH (v R2 – 2.12)

- ☉ Výroba v souladu s GMP
- ☉ IMP používány v souladu s protokolem, značení dle regulačních požadavků
- ☉ SOP pro manipulaci, přepravu, skladování, výdej, vrácení a likvidaci IMP

Zásady GCP – SHRNUÍ HLAVNÍCH ROZDÍLŮ

- ☉ Silnější důraz na informovaný souhlas, diverzitu, zapojení účastníků, větší ochranu zranitelných účastníků, zapojení pacientů (patientské organizace) v různých životních cyklech KH.
- ☉ Nové principy zaměřené na rizikový přístup a minimalizaci zbytečné zátěže.
- ☉ Velký důraz na kvalitu návrhů KH, koncept „Quality by Design“, plánování s ohledem na klíčové faktory ovlivňující výstupy, vyhodnocování možných rizik již při tvorbě návrhů KH (design KH).
- ☉ Umožnění použití nových technologií, telemedicína, media...
- ☉ Vyšší důraz na správu záznamů, publikaci výsledků a transparentnost (např. registrace studií).
- ☉ Větší důraz na dokumentaci delegování a zajištění dohledatelnosti odpovědností.

III. Příloha 1 – Etické komise (1)

- 👁 Odpovědné za etický přezkum (+ v souladu s národní legislativou/pokyny)
- 👁 Jedno podání spolu s regulačním orgánem (SÚKL) – zadavatelem či zkoušejícím
- 👁 Odpovědnost – chránit práva, bezpečnost a pohodu všech účastníků
- 👁 Účastník KH: terminologie „subject CT“ → „**participant** CT“
- 👁 EK posuzuje: protokol * materiály IP/IS * příručku pro zkoušejícího * další relevantní informace pro účastníky včetně, užitého media * inzeráty na nábor * způsob odškodnění * průběžné aktualizace bezpečnostních informací * CV PI + doložení kvalifikace * odměny a kompenzace účastníkům * další dokumentace dle požadavků EK
- 👁 EK – v přiměřeném čase posoudit návrh KH – vydat stanovisko
- 👁 Řeší nejen etické, ale u regulační požadavky

III. Příloha 1 – Etické komise (2)

- 👁 Složení (min. 5 členů, 1 laik, 1 na instituci / pracovišti zkoušejícího nezávislý)
- 👁 Nastavení hlasování * vydávání stanovisek * ohlášení jednání a jeho vedení * možnost přizvání experta * **pro zrychlené posouzení lze využít alternativní postupy**
- 👁 Nastavení SOP: určení složení EK (jména + kvalifikace) * zřizovatele EK * plánování jednání, jejich vedení a zajištění informací členům * počáteční posouzení + zajištění dohledu * SP pro zrychlené posouzení
- 👁 Nový přezkum EK – pro odchylky od protokolu, změny protokolu (SM)

III. Příloha 1 – Etické komise (3)

- 👁 Upřesnění – zkoušející by měl EK okamžitě hlásit: odchylky od protokolu * změny zvyšující riziko nebo významně ovlivňující průběh KH * SUSAR * nové informace, které mohou ovlivnit zájem účastníků pokračovat v KH

- 👁 EK je povinna **informovat zkoušejícího nebo zadavatele:**
 - O svém stanovisku
 - Důvody svých rozhodnutí
 - Postupy pro odvolání proti stanovisku EK

- 👁 **Záznamy EK** – všechny relevantní záznamy (zdokumentované SP, seznamy členů včetně kvalifikace, zápisy z jednání, korespondence ...)

III. Příloha 1 – Etické komise – SROVNÁNÍ R3 vs. R2 / SHRNUTÍ

- 👁 Rozšířený rozsah odpovědnosti
- 👁 Detailnější přehled dokumentace
- 👁 Nové požadavky na ochranu zranitelných osob a dětí
- 👁 Upřesnění ohledně plateb účastníkům
- 👁 Rozšířená část o složení a činnosti EK
- 👁 Nové procedurální prvky
- 👁 Změny v uchovávání záznamů



Zkoušející

2. Zkoušející

2.1 a 2.2 Kvalifikace, školení, prostředky

- 👁 Doložení vzdělání, kvalifikace, odborné přípravy, praxe, školení / kurzy
- 👁 **Feasibilita** – zda má dostatek pacientů s danou dg., dostatek času, kvalifikované spolupracovníky

2.3 Odpovědnost

- 👁 Plná odpovědnost za činnosti delegované na členy týmu i třetí strany – dohled dle míry rizikovosti
- 👁 Kvalifikace a proškolení delegovaných osob – Delegation log – osoby/kvalifikace /deleg. činnosti/proškolení – *(běžná klinická činnost nemusí být striktně dokumentována jako delegace)*
- 👁 Písemné dohody s delegovanými 3.stranami

2. Zkoušející (2)

2.4 Komunikace s EK (v R2 – 4.4 a 4.10)

- ☞ 2.4.5 zkoušející/sponzor – předložit shrnutí ke KH dle místních požadavků Vyhláška 463/2021, o bližších podmínkách provádění KH **viz také 2.13 Reporty (po ukončení a/nebo vyžadované RA)**
- ☞ Vyhláška 463/2021, o bližších podmínkách provádění KH – **pediatrické, FIH a ATMP á 6 měsíců, ostatní 1x ročně**

Zpráva o průběhu klinického hodnocení obsahuje následující údaje:

- a) název, evropské identifikační číslo a místo klinického hodnocení,
- b) období, za které je zpráva vypracována,
- c) datum zařazení prvního subjektu hodnocení v místě klinického hodnocení, stručný popis dosavadního průběhu klinického hodnocení, změny osob provádějících klinické hodnocení, počet zařazených subjektů hodnocení, subjektů hodnocení ve screeningové fázi, randomizovaných subjektů hodnocení, a počet subjektů hodnocení, u kterých léčba probíhá, dále těch, kteří léčbu již ukončili v souladu se schváleným protokolem, a těch, kteří léčbu ukončili předčasně, včetně uvedení důvodu,
- d) souhrn všech odchylek od schváleného protokolu, seznam závažných nežádoucích příhod a informace o případných přijatých bezpečnostních opatřeních a
- e) datum, jméno popřípadě jména, příjmení a podpis osoby, která zprávu vypracovala.

2. Zkoušející (3)

2.5 Soulad s protokolem (v R2 – 4.5)

- 👁 Podepsat protokol, postupovat dle protokolu, SKP a platných regulačních požadavků

- 👁 2.5.3 **dokumentovat všechny deviace** od protokolu z centra případně od zadavatele, přezkoumat deviace a důležité vysvětlit a implementovat odpovídající opatření (viz také 3.11 kvalita, monitoring)

2. Zkoušející (4)

2.8 Informovaný souhlas (v R2 – 4.8)

- 👁 Proces v souladu s Helsinskou deklarací, ICH GCP a místními požadavky
- 👁 Materiály a proces podpisu IP/IS musí být schváleny EK
- 👁 Informace – jasně, stručně, jednoduchý jazyce, NE dlouhý text **KLH-22**
- 👁 Možnost využití IP/IS v papírové i elektronické formě, brát v úvahu účastníky KH
- 👁 Možnost získat IP/IS „na dálku“ – u nás jen ve vybraných situacích, **rozhodně NE podpis IP/IS při screeningu, nutno řádně popsat v protokolu KH či jiném dokumentu – schválení EK, popis v Cover Letter**
- 👁 Nastavit procesy pro zjištění **identity účastníka KH**
- 👁 Proces podpisu IP/IS – u nás pouze zkoušející, dostatek času pro účastníka se rozhodnout či zeptat, **účastník sám vyplňuje, podepíše a datuje**

2. Zkoušející (5)

2.8 Informovaný souhlas pokračování

- 👁 Aktualizovaný IP/IS – schválení EK před použitím, opět probrat a vysvětlit změny, k podpisu pro již zařazené „highlighted“ verze
- 👁 Možnost zvážit, kdo musí podepisovat aktualizované IP/IS, zda jsou informace relevantní pouze pro nové/stávající účastníky
- 👁 Diskuze v rámci procesu podpisu IP/IS a IP/IS by měly obsahovat informace viz kap 2.8.10
- 👁 Zařazení dětí a mladistvých – souhlas odpovídající věku by měl být součástí procesu podpisu IP/IS – i mladší 12ti let
- 👁 U nás IP/IS 12–15 let, 15–17 let, v 18ti IP/IS pro dospělé

2. Zkoušející (6)

2.10 IMP Management (v R2 – 4.6)

- 👁 Odpovědnost za dopočetelnost, zacházení, výdej, podání a vrácení, zadavatel se může účastnit procesu – formuláře, PC systémy, transport IMP
- 👁 Úroveň dohledu zkoušejícího nad částí procesu, který delegoval nebo který zajišťuje zadavatel záleží na více faktorech (vždy jasně popsat, kdo má jakou odpovědnost)
 - charakter IMP
 - typ a způsob podání
 - úroveň znalosti IMP
 - marketing status
- 👁 Vede záznamy o dodání, přehled podání jednotlivým účastníkům, včetně dávek specifikovaných v protokolu, o vrácení zadavateli nebo destrukci
- 👁 Destrukce IMP – předat zadavateli, zadavatel zaplatí destrukci v centru, dostatečné záznamy

2. Zkoušející (7)

2.10 IMP Management pokračování

- 👁 Záznamy – obsahovat **data, množství, batch No, datum expirace, unikátní kód** přiřazený IMP a účastníkovi, pro registrované přípravky – možný alternativní přístup dle regulačních požadavků
- 👁 IMP skladovat a použít dle pokynů zadavatele v souladu s legislativními požadavky a protokolem KH
- 👁 Dodání IMP – u nás do **lékárny** (kromě vakcín, ATMP – pokud se **neupravuje** nebo **nepřipravuje**), SOP ZZ, dodání účastníkům domů v odůvodněných případech, **nutno popsat přímo v protokolu KH, pokud** v dalších dokumentech, pak dát ke schválení a upozornit v Cover Letter

2. Zkoušející (8)

2.11 Odslepení (v R2 – 4.7)

- ☞ Zkoušející by měl být schopen od počátku provádění KH provést odslepení bez zbytečných zdržení a překážek

2.12 Záznamy (v R2 – 4.9)

nutno číst dohromady s kapitolou 4. „Data Governance“

- ☞ Zajistit integritu generovaných dat v jeho gesci, bez ohledu na použité médium
- ☞ Zdrojové záznamy – přiřaditelné, čitelné, aktuální, originální, přesné a úplné. (Source records should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate and complete.)
- ☞ Změny ve záznamech – sledovatelné, neměly by zakrývat původní záznam a v případě potřeby by měly být vysvětleny (prostřednictvím auditní stopy)
- ☞ Před zahájením KH definovat, co se považuje za zdrojový záznam, metody sběru dat (data capture) a místo uložení, a v případě potřeby – aktualizovat

2. Zkoušející (9)

2.12 Záznamy pokračování 1

- 👁 Včasný přístup k datům od zadavatele (viz 3.16.1.k), včasná **kontrola dat**, včetně těch z externích zdrojů - dopad na způsobilost (eligibility) účastníků, léčbu nebo bezpečnost (např. **údaje z centrální laboratoře**, centrálně vyhodnocené zobrazovací údaje, záznamy jiných institucí a případně **elektronické údaje o výsledcích hlášených pacienty (ePRO)**)
- 👁 Zajistit přesnost, úplnost, čitelnost a včasnost údajů předávaných zadavateli v nástrojích pro sběr dat (např. eCRF) a v jakýchkoli dalších požadovaných zprávách (např. zprávy o závažných nežádoucích účincích (SAE)), data hlášená zadavateli konzistentní s zdrojovými záznamy
- 👁 Zavést opatření k ochraně soukromí a důvěrnosti osobních údajů účastníků KH, **údaje předávané zadavateli označené kódem účastníka**, záznamy uchovávané u zkoušejícího – chránit před neoprávněným přístupem, zveřejněním, šířením nebo změnou a před nevhodným zničením nebo náhodnou ztrátou

2. Zkoušející (10)

2.12 Záznamy pokračování 2

👁 používání počítačových systémů v KH – zkoušející:

- příslušné osoby bezpečný a přiřaditelný přístup do systémů zkoušejícího
- upozornit zadavatele při změně nebo ukončení přístupů do systémů zadavatele
- „data acquisition tools“ DAT zadavatele – dle protokolu a pokynů
- systémy zkoušejícího – splnit požadavky na PC systémy v Oddíle 4 úměrně rizikům pro účastníky KH a důležitosti dat
- zařízení pro sběr dat pro účastníky – sledovatelnost (přehled, kdo obdržel co) a proškolení účastníků
- hlásit zadavateli incidenty při používání PC systémů, které by mohly mít významný nebo trvalý dopad na získaná data nebo bezpečnost systému

2. Zkoušející (11)

2.12 Záznamy pokračování 3

- 👁 Zkoušející – kontrolu nad všemi podstatnými záznamy vytvořenými před zahájením a v průběhu provádění KH
- 👁 Uchovávat základní záznamy po **požadovanou dobu**, přijmout opatření k zajištění dostupnosti, přístupnosti a čitelnosti těchto záznamů a k zabránění neoprávněnému přístupu a náhodnému nebo předčasnému zničení těchto záznamů (Appendix C)
- 👁 Informovat zadavatele, **kdo odpovědný za archivaci**, i v případě, kdy centrum/PI skončí
- 👁 **Přímý přístup** (direct access) ke KH záznamům pro inspektory, EK, monitory, auditory, členy studijního týmu



Zadavatel

3. Zadavatel (1)

3.1 Trial Design

(R2 – 5.0,5.4)

- 👁 Dostatečná data k bezpečnosti (preklinický, klinická, jiné zdroje)
- 👁 Již při návrhu hodnotit rizika
- 👁 Zapojení zdravotníků, pacientů
- 👁 Design proveditelný bez zbytečných složitostí

3.2 Prostředky

(R2 – N/A)

- 👁 Dostatečné zdroje pro provedení KH

3.3 Rozdělení činností

(R2 – 5.7)

- 👁 Zadavatel před zahájením KH rozdělí role pro jednotlivé činnosti

3. Zadavatel (2)

3.4 Kvalifikace a školení

(R2 – 5.3,5.4)

- 👁 Zadavatel – výběr osob s vhodnou kvalifikací pro činnosti, které mají vykonávat

3.5 Financování

(R2 – 5.9)

- 👁 Finanční aspekty uvedeny ve smlouvách

3.6 Smlouvy (dohody)

(R2 – 5.1, 5.2, 5.6, 5.9, 5.23)

- 👁 Všechny smlouvy před zahájením KH – jejich aktualizace při změnách
- 👁 Smlouvy v případě delegace činností – odpovědnost za ně zůstává na zadavateli
- 👁 Dohled nad přenesenými činnostmi a subdodavateli
- 👁 Více zadavatelů – jasně rozdělené činnosti

3. Zadavatel (3)

3.7 Výběr zkoušejícího

(R2 – 5.6)

- 👁 Odpovědnost za výběr PI a zdravotnického zařízení (centra)
- 👁 Kvalifikace – CV, lékařské vzdělání, GCP certifikace
- 👁 Zdroje a vybavení – dostatek personálu, prostor, zařízení, pacientů
- 👁 Předávání dokumentace, její uchovávání, záznamy...

3.8 Komunikace s regulační autoritou a EK

(R2 – 5.10, 5.11)

- 👁 Předkládá žádost (může i zkoušející) / aktualizaci dokumentace
- 👁 Uchovává iniciální povolení i všechna následná

3. Zadavatel (4)

3.9 Dohled zadavatele

(R2 – N/A)

- 👁 Zajistit **kvalitu designu, provedení a dat získaných z KH**, dodržovat protokol, GCP, etické a legislativní požadavky
- 👁 Stanovit nezbytná **kritéria specifická pro dané KH**, podle nichž budou klasifikovány významné odchylky od protokolu
- 👁 Přizpůsobit **dohled míře rizika a složitosti studie**, zajistit **výběr a dohled** nad zkoušejícími a poskytovateli (kontrola kvality)
- 👁 Hodnotit dopad rozhodnutí na bezpečnost a spolehlivost dat
- 👁 Mít systém pro **rychlou eskalaci a řešení problémů**
- 👁 Zvážit ustanovení nezávislého monitorovacího výboru (IDMC), zřízení výboru pro hodnocení endpointů (zaslepený), zajistit odbornost, řízení střetů zájmů a dokumentaci činnosti výborů

3. Zadavatel (5)

3.10 Quality Management

(R2 – 5.0)

- ☞ Zavést vhodný systém řízení kvality ve všech fázích procesu KH
- ☞ Identifikovat, zaměřit se a zhodnotit rizika s významným dopadem na kritické faktory kvality před zahájením i během hodnocení (např. design, výběr účastníků, proces IP/IS, randomizace, zaslepení, IMP, nakládání s daty a dodavatelé služeb) **(Risk Identification)**
- ☞ Vyhodnotit rizika a nastavit kontrolní mechanismy k jejich zmírnění **(Risk Evaluation)**
- ☞ Kontrola rizik - úměrná dopadu rizika na práva, bezpečnost a blaho účastníků a spolehlivost výsledků, opatření pro zmírnění např. v protokolu, monitoring plánu, plán odpovědností a školení **(Risk Control)**
- ☞ Dokumentovat a sdělit rizika a opatření k jejich zmírnění těm, kterých se týkají **(Risk Communication)**
- ☞ Přezkoumávat opatření pro kontrolu rizik, zda zůstávají účinné a relevantní, zavedena nová **(Risk Review)**
- ☞ Shrnout a nahlásit důležité quality issues a přijatá nápravná opatření zdokumentovat v CTR (viz ICH E3) **(Risk Reporting)**

3. Zadavatel (6)

3.11 Zajištění a kontrola kvality – Monitoring (R2 – 5.1, 5.18, 5.19)

- ☞ Odpovědnost za zavedení, implementaci a udržování vhodných procesů a kontroly kvality
- ☞ Provádět audity, úměrně rizikům v daném KH, nezávisle na monitoringu, zhodnotit procesy provádění KH, zda fungují dle protokolu, GCP a legislativních požadavků, auditori nezávislí a kvalifikovaní
- ☞ Monitoring
 - * jeden z nástrojů kontroly kvality, cíl – zajistit práva, bezpečnost a pohodu účastníků KH a spolehlivost výsledků KH v průběhu provádění, brát v úvahu – účel, design, zaslepení, safety profil, endpointy...
 - * kontrola i zařízení mimo centrum
 - * postupovat dle Monitoring Plan – nastavit dle identifikovaných rizik – bezpečnost účastníků, primární/sekundární endpointy
 - * centralizovaný monitoring – dle typu KH, např. data manažer, biostatistik...
 - * **KOMUNIKACE** mezi zadavatelem, zkoušejícím a dalšími stranami

3.12 Noncompliance (R2 – 5.20)

- ☞ S protokolem, SOP, GCP, legislativními požadavky – vede k odpovídajícím opatřením, root cause analyza, CAPA

3. Bezpečnostní hlášení – zkoušející

2.7 Hlášení o zdravotní péči a bezpečnosti účastníků (R2 – 5.16, 5.17)

- 👁 Odpovědnost a rozhodnutí za lékařskou péči – lékař!
- 👁 Lze delegovat některé činnosti ohledně lékařské péče i na jiné členy týmu – dle jejich kvalifikace
- 👁 V průběhu i po ukončení KH – v případě NÚ – poskytnout adekvátní lékařskou péči
- 👁 Informovat o účasti v KH praktického lékaře

3. Bezpečnostní hlášení – zkoušející

2.7 Hlášení o zdravotní péči a bezpečnosti účastníků (R2 – 5.16, 5.17)

- 👁 NP a laboratorní odchylky – hlásit dle požadavku protokolu
- 👁 Hlášení i v průběhu screeningu, kdy je účastník KH bez léčby
- 👁 SAE – hlášení okamžitě, jakmile se dozví + posouzení příčinné souvislosti
- 👁 SAE, která jsou cíli KH – nemusí být okamžitě hlášena (protokol)
- 👁 V případě úmrtí – zkoušející poskytne zadavateli, EK, regulačním orgánům další požadované informace (pitevní zpráva...)
- 👁 Zkoušející – může delegovat podání zpráv o bezpečnosti na jinou kvalifikovanou osobu – ale celková odpovědnost zůstává na zkoušejícím

3. Bezpečnostní hlášení – zadavatel (7)

3.13 Hodnocení bezpečnosti a podávání zpráv (R2 – 5.16, 5.17)

- 👁 Odpovědnost za kontinuální hodnocení bezpečnosti a aktualizaci IB a info k IMP
- 👁 Sledování i v průběhu screeningu a event. úprava protokol, IB – nové informace, které mohou změnit iniciální povolení – oznámit účastníkům, zkoušejícím, EK a regulačnímu orgánu

Hlášení o bezpečnosti

- 👁 Pravidelná aktualizace IB a předkládání DSUR
- 👁 Hlášení SUSAR – dle ICH E2A: Clinical Safety data Management
- 👁 Dle RSI (Reference Safety Information) – uvedeno více v ICH E2F Development Safety Update Report

3. Zadavatel (8)

Hlášení o bezpečnosti

- 👁 SUSAR – hlásit zkoušejícím, EK, regulačním orgánům – dle naléhavosti a nutnosti okamžitých opatření
- 👁 Pro podávání zpráv o bezpečnosti lze zvolit i alternativní postupy (*např. EK Line listingy...*)
- 👁 Povinnost zadavatele přijmou okamžitá opatření k bezpečnosti účastníků – identifikovat příčinu a učinit nápravná opatření
- 👁 Je-li třeba – změna protokolu nebo IB – předložit EK a regulačním orgánům a zkoušejícím – dle platných regulačních požadavků

3. Zadavatel (9)

Co je v R3 nové nebo zdůrazněné pro bezpečnostní hlášení

- 👁 Rozšíření definice bezpečnostního sledování i na dobu screeningu
- 👁 Větší důraz na informovanost účastníků v případě nových bezpečnostních informací
- 👁 Detailnější požadavky na řízení urgentních rizik a změny protokolu
- 👁 Možnost alternativního přístupu k hlášení – musí být předem popsána a schválena
- 👁 Silnější propojení s dalšími ICH směrnici (E2A, E2F, E19)

3. Zadavatel (10)

3.14 Pojištění/odškodnění/ kompenzace účastníkům a zkoušejícím (R2 – 5.8)

- 👁 Povinnost zajistit pojištění pro zkoušející a centrum
- 👁 Pojištění nezahrnuje nesprávné postupy anebo nedbalost

3.15 Hodnocený přípravek/přípravky (R2 – 5.12, 5.13, 5.14)

- 👁 Informace IB nebo jiný dokument, např. SmPC
- 👁 Zadavatel určí – skladovací teploty, podmínky skladování, dobu použitelnosti, vhodné rekonstituční roztoky a postupy (*Pharmacy manual*), event. dodá prostředky pro podání LP
- 👁 Dostatečné množství v centru/trial site; zajištění likvidace nepoužitých IMPs
- 👁 Vzorky pro možné opětovné potvrzení specifikací, u registr. LP není třeba

3. Zadavatel (11)

3.16 Data a záznamy (R2 – 5.5, 5.15)

- ☞ Požadavky kladené na PC systémy – „fit for purpose“ a „risk based“
- ☞ Aplikovat „**quality control**“ v příslušných fázích zpracování dat – zaměřit se na data – „high criticality“ a metadata
- ☞ Specifikovat **před začátkem, která data sbírat**, metoda sběru, „data-flow“ diagram (Data Management Plan)
- ☞ **DAT** (data acquisition tools) – „**fit for purpose**“, **validované** a „ready for use“ před jejich použitím
- ☞ zavést opatření k zajištění **ochrany zaslepení**, např. zachování zaslepení během zadávání a zpracování dat
- ☞ Postupy pro odslepení – kdo bude odslepený, **kdy a z jakého důvodu**, kdo zůstává zaslepený
- ☞ Pokyny pro **zkoušející, poskytovatele služeb a účastníky** ohledně očekávání pro **sběr dat, opravy, uchovávání a likvidaci dat**

3. Zadavatel (12)

3.16 Data a záznamy **pokračování 1**

- 👁 **Neprovádět změny v datech zadaných zkoušejícím** (účastníky), pokud to není odůvodněné, předem schválené zkoušejícím, nutné zdokumentovat
- 👁 **Umožnit** odůvodněné **opravy chyb na základě zdrojových údajů**, včetně dat zadaných účastníky, pokud o to zkoušející/účastníci požádají
- 👁 Zajistit, aby měl **zkoušející** v průběhu studie **včasný přístup k údajům**
- 👁 Sponzor by **neměl mít výlučnou kontrolu nad daty** zaznamenanými v DAT, aby se zabránilo nezjistitelným změnám.
- 👁 Získat od zkoušejícího potvrzení nahlášených dat před důležitými mezníky
- 👁 Stanovit a dokumentovat **kroky týkající se managementu dat** potřebné provést před analýsou

3. Zadavatel (13)

3.16 Data a záznamy pokračování 2

- 👁️ Vhodná opatření pro
 - **ochranu soukromí a důvěrnosti** osobních údajů účastníků
 - jak bude naloženo **s daty účastníka při odstoupení nebo ukončení účasti**
- 👁️ Ochránit data před **neautorizovaným přístupem, zveřejněním, šířením nebo pozměněním a před zničením nebo náhodnou ztrátou.**

3. Zadavatel (14)

3.16 Data a záznamy pokračování 3

👁️ Při používání počítačových systémů v klinickém hodnocení by měl **zadavatel**:

U systémů zadavatele

- vést **záznamy o důležitých počítačových systémech** používaných v KH
- zajistit, aby byly splněny a implementovány požadavky na PC systémy (např. **na validaci, audit trail, správu uživatelů, zálohování, obnovu po havárii a bezpečnost IT**) a aby byly zdokumentovány, odpovídající školení, **úměrné významu** počítačového systému a údajů nebo činností
- vést **záznamy o uživateli**ch, s oprávněním k přístupu do systému, o jejich rolích a přístupových oprávněních
- **přístupy** pro studijní tým u zkoušejícího **v souladu s delegací** a dostupné zkoušejícímu
- zajistit, aby existoval proces, kterým poskytovatelé služeb a zkoušející **informují** sponzora o zjištěných **závadách systému**

3. Zadavatel (15)

3.16 Data a záznamy pokračování 4

👁 Při používání počítačových systémů v klinickém hodnocení by měl zadavatel:

U systémů zkoušejícího nebo používaných zkoušejícím

- posoudit, zda jsou tyto systémy „**fit for purpose**“ nebo zda lze zjištěná **rizika zmírnit**, posouzení proběhnout během výběru vhodných center a dokumentováno
- systémy zhodnotit z hlediska **vhodnosti pro daný účel v kontextu KH**
- zhodnocení proběhnout **před použitím** v KH, úměrné významu údajů spravovaných v systému, zvážit zabezpečení dat, back up, správu uživatelů a audit trail, které pomáhají zajistit ochranu důvěrnosti a integrity údajů z klinického hodnocení.

U všech systémů

- zajistit **postup**, který umožňuje poskytovatelům služeb a zkoušejícím **informovat sponzora o incidentech**, které by mohly představovat závažné noncompliance

3. Zadavatel (16)

3.16 Data a záznamy pokračování 5

Statistika – Propojení s ICH E9

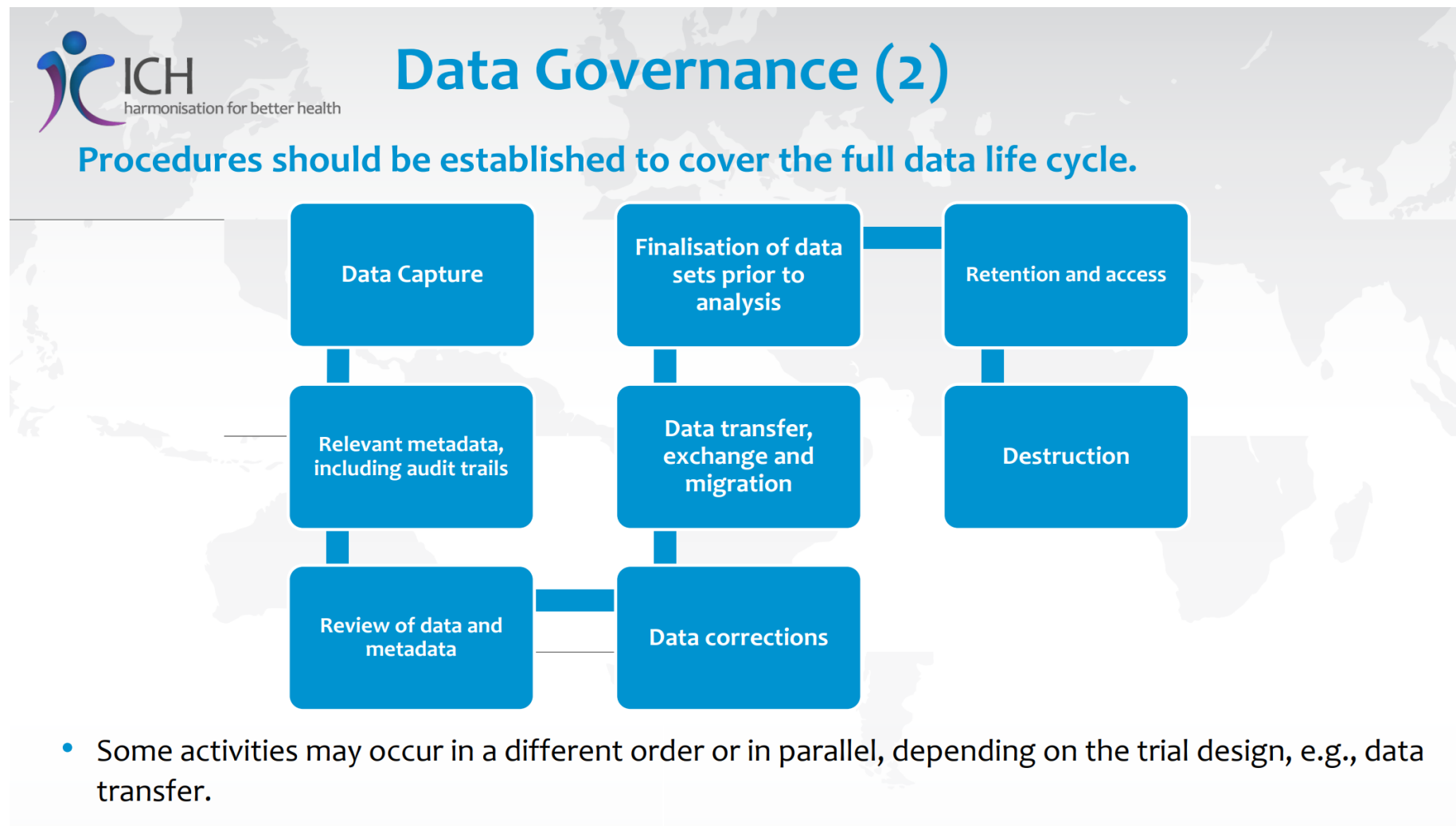
- 👁 Vypracovat „Statistical analysis plan“ (SAP), pokud není analýza dat dostatečně popsána v protokolu KH
- 👁 Zajistit vhodnou a zdokumentovanou kontrolu kvality statistického programování a analýzy dat
- 👁 Předem **definovat kritéria pro zařazení či vyřazení účastníka z analýzy** v protokolu, SAP, důvody pro vyloučení jakéhokoli účastníka (nebo konkrétního datového bodu) **jasně popsány a zdokumentovány**
- 👁 **Odchytky od plánované statistické analýzy nebo změny** provedené v datech po odslepení KH – **jasně zdokumentovány a odůvodněny** a měly by se vyskytovat pouze ve výjimečných případech, měly by být uvedeny v „Clinical trial report“ (CTR)
- 👁 **Uchovávat záznamy o statistickém programování**, včetně kontroly kvality/validace, výstupy – sledovatelné až ke statistickým softwarovým programům, opatřené datem a časovým razítkem, chráněné proti jakýmkoli změnám a měly by mít zavedené kontroly přístupu pro zabránění neautorizovanému nahlížení – vede k odchylkám



Data Governance – Zkoušející a Zadavatel

4. Data Governance (1)

- 👁 Nová kapitola – pokyny zkoušejícím a zadavatelům ohledně data integrity, sledovatelnosti a bezpečnosti dat.
- 👁 Ve spojení s odpovídajícími povinnostmi zkoušejícího a zadavatele, jak jsou definovány **v částech 2 a 3**, spolu s **ICH E8(R1), ICH E9 a ICH E9(R1), Guideline on computerised systems** and electronic data in clinical trials
- 👁 Počítačové systémy – „**fit for purpose**“ s ohledem na jejich úlohu v KH, management „proportionate“ – úměrný jejich významu v KH (bezpečnost účastníků a spolehlivost dat)
- 👁 Klíčové procesy sledovat v průběhu celého „data life“ cyklu
 - ochrana dat
 - management PC systémů
 - důležité části – randomizace, nastavení dávky IMP, **zaslepení**...
 - nastavení procesů pro klíčová rozhodování – finalizace dat, odslepení, IDMC
- 👁 Popsat „Data Lifecycle“ od sběru dat do jejich destrukce
- 👁 Porozumět pojmu **metadata**
- 👁 Odpovědnost za PC systémy by měla být jasně daná a zdokumentovaná



4. Data Governance (3)

Počítačové systémy

👁️ Jasně dokumentové **odpovědnosti**

👁️ Ten, kdo je odpovědný, zajistí:

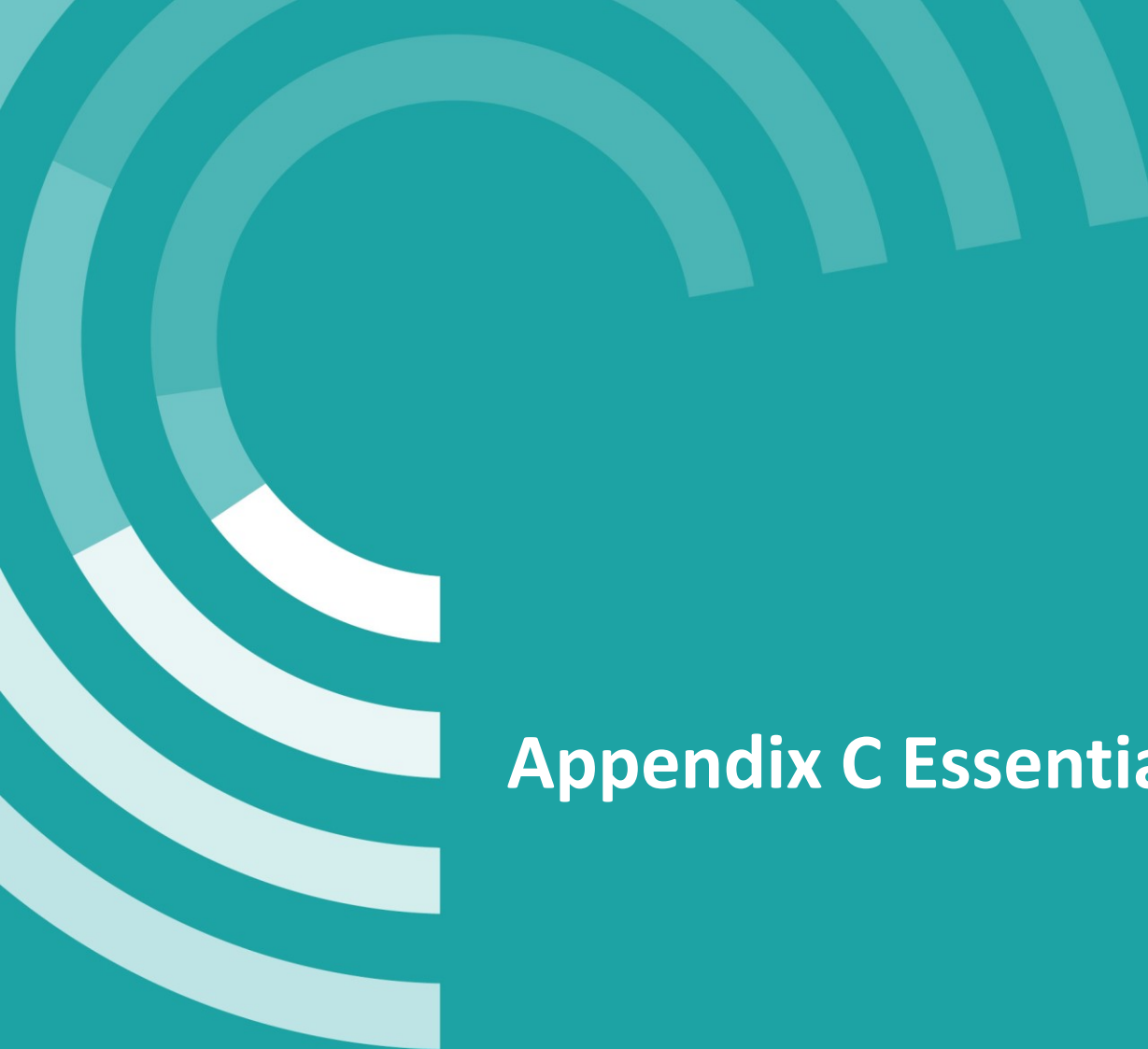
- odpovídající **trénink**, kontrola **přístupů** – záznamy, update přístupů
- bezpečnost dat v celém průběhu („security control, back up, disaster recovery“)

– **validaci** systémů – před použitím i v průběhu provádění, i **systémů dodaných „service provider“**

- technickou podporu – periodická kontrola požadavků – systémové řešení
- nouzové postupy pro zabránění ztrátě nebo nedostupnosti dat nezbytných pro bezpečnost účastníků a výstupy z KH

4. Data Governance (4)

- 👁 **Zadavatel** – zajistí, že systémy používané zkoušejícím/institucí (např. elektronické zdravotní záznamy a jiné systémy pro sběr zdrojových dat) **jsou vhodné pro daný účel** v kontextu KH
- 👁 Pokud **zkoušející**/instituce používá vlastní systémy pro účely provádění KH, zajistí, aby požadavky na ně kladené, byly **přiměřeně zohledněny a realizovány**



Appendix C Essential records

Essential records (1)

ICH E6 R2

- 👁 1.23 Essential Documents – dokumenty, které jednotlivě i společně umožňují hodnocení provedení studie a kvality získaných dat (viz 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial)

ICH E6 R3

- 👁 Essential Records – **dokumenty a údaje** (a příslušná **metadata**) v jakémkoli formátu související s KH, které usnadňují průběžné řízení KH a společně umožňují hodnocení použitých metod, faktorů ovlivňujících hodnocení a opatření přijatých během provádění hodnocení za účelem stanovení spolehlivosti výsledků a ověření, že KH bylo provedeno v souladu s GCP a příslušnými legislativními požadavky
- 👁 Před zahájením a v průběhu klinického hodnocení je vytvořeno mnoho záznamů. Povaha a rozsah těchto záznamů závisí na **designu KH**, jeho provedení, použití „**proportionate**“ **přístupů tj. úměrných riziku a významu a relevanci** daného záznamu pro KH

Essential records (2) Zadavatel a Zkoušející

- 👁 Records – identifikovatelné, „version controlled“, jména autorů, recenzentů a schvalovatelů, datum, podpis (elektronický/rukou)
- 👁 Činnosti převedené/delegované na „service providers“ (poskytovatele služeb) **zadavatelem/zkoušejícím/institucí** – opatření pro **přístup a management záznamů po celou dobu KH** a pro jejich **uchování po dokončení KH**
- 👁 Uchovávání – **TMF/ISF**, záznamy, kde se nacházejí, archivace, **zaznamenávat a ukládat včas** – přispívá ke správnému managementu KH
- 👁 Kompletní, čitelné a snadno dostupné, na požádání **přímo přístupné** RA, monitorům a auditorům, změny sledovatelné
- 👁 Originály záznamů **uchovávány odpovědnou stranou**, která je vytvořila, zajistit uchovávání k plnění svých povinností, dostupnost k záznamům jiné strany, trvalé nahrazení originálu – certifikovaná kopie

Essential records (3)

Dokumentace
ke schválení,
schválení
Plány, postupy
logy, smlouvy

Školení
kvalifikace
zadavatel,
zkoušející,
service
providers,
delegace

Data +
metadata PC
systémy,
validace,
záznamy o fit
for purpose,
reporty

IMP

Biologické
vzorky, odběr
zpracování,
transport,
uchovávání,
dokumentace
laboratoř

Informace pro
účastníky,
Recruitment
Pre-screening
Safety,
monitoring

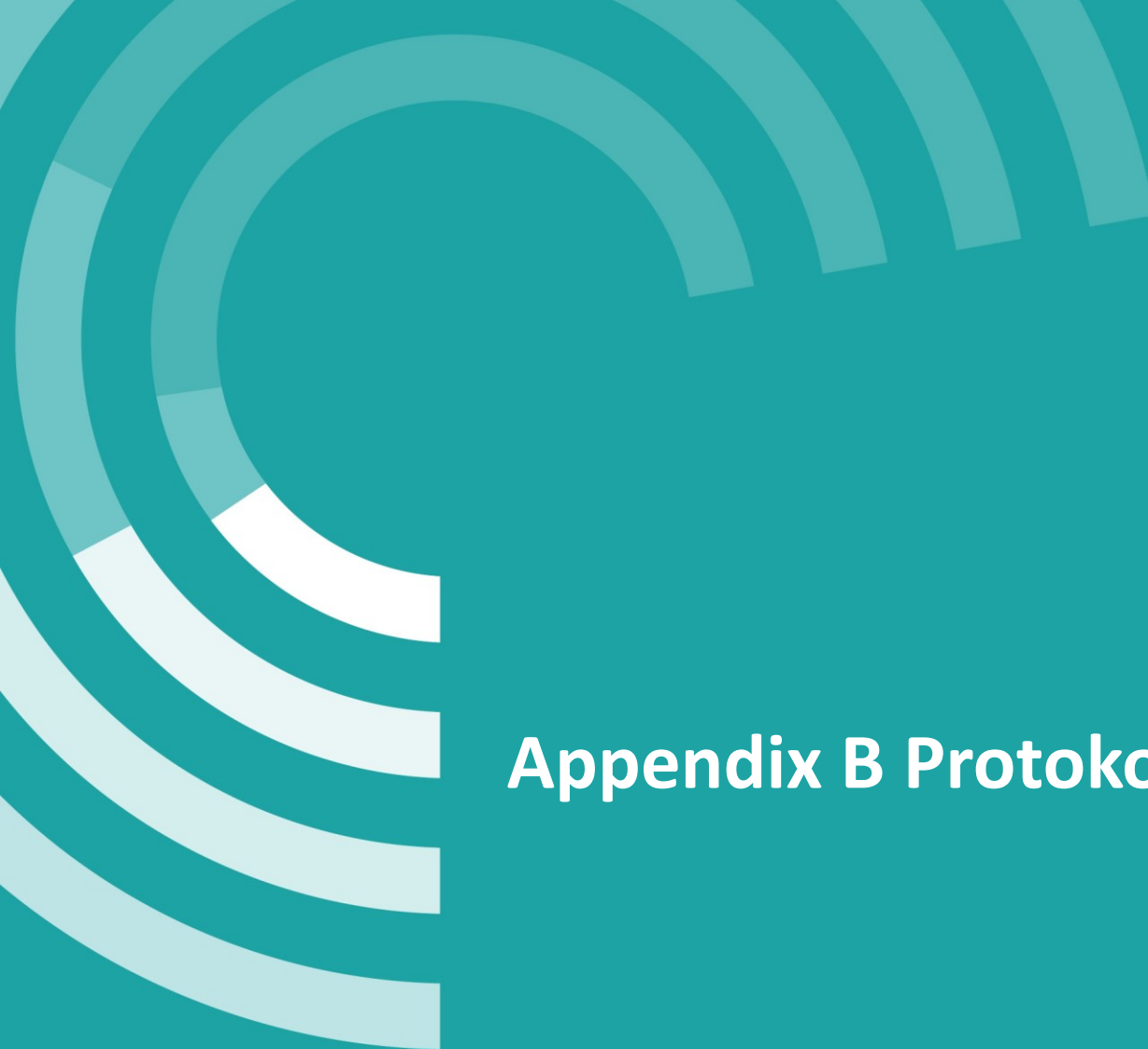
Oversight
zadavatel,
monitoring,
audit,
Risk based,
Meeting
minutes



Appendix A Investigator Brochure

Investigator's Brochure

- ☞ Směrnice ICH E6 R3 přináší významné změny v definici IB, zaměřující se na modernizaci a zajištění kvality KH.
- ☞ IB je definována jako soubor klinických a neklinických údajů o IMP, které jsou relevantní pro studium tohoto IMP u lidských účastníků.
- ☞ Jejím účelem je poskytnout zkoušejícím a dalším osobám zapojeným do KH informace, které usnadní jejich pochopení důvodů pro klíčové prvky protokolu, jako je dávkování, frekvence/dávkový interval, způsoby podání a postupy monitorování bezpečnosti.
- ☞ IB poskytuje náhled na podporu klinického vedení účastníků studie během průběhu KH. Informace – prezentovány stručně, jednoduše, objektivně, vyváženě a nepropagačně, aby umožnily zkoušejícímu nebo potenciálnímu zkoušejícímu pochopit je a provést vlastní nezáujaté hodnocení rizika a přínosu navrhovaného KH.
- ☞ Z tohoto důvodu by se na úpravě IB měla obecně podílet lékařsky kvalifikovaná osoba.



Appendix B Protokol a dodatek k protokolu

Protokol a dodatky k protokolu

- 👁 Sepsán stručně, jasně, srozumitelně a proveditelně
- 👁 Minimalizace zbytečných složitostí
- 👁 Zmírnění nebo odstranění rizika pro účastníky KH
- 👁 ICH E8 (R1) General Considerations for Clinical Studies
- 👁 Možnost rychlých potřebných změn
- 👁 Statistika – ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials a ICH E9 (R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials
- 👁 Struktura – stejná jako v R2



Glosář

Glossary

New Glossary Terms

- 👁 Assent
- 👁 Computerised Systems Validation
- 👁 Data Acquisition Tool
- 👁 Data Integrity
- 👁 Metadata
- 👁 Reference Safety Information
- 👁 Service Provider
- 👁 Signature

Revised Glossary Terms

- 👁 Adverse Events (AE) and Adverse Reaction-related definitions (ADR)
- 👁 Essential Records
- 👁 IRB/IEC
- 👁 Investigator
- 👁 Investigator Site
- 👁 Source Records
- 👁 Sponsor
- 👁 Trial Participant
- 👁 And Others

New Glossary Terms

Assent

- ☞ Potvrzení souhlasu nezletilého s účastí v KH

Computerised Systems Validation

- ☞ Proces zdokumentování, že počítačový systém je konzistentní od návrhu až po vyřazení systému z provozu nebo přechod na nový systém. Přístup k validaci by měl být založen na posouzení rizik, které bere v úvahu zamýšlené použití systému a potenciál systému ovlivnit ochranu účastníků hodnocení a spolehlivost výsledků hodnocení.

Data Integrity

- ☞ Zahrnuje míru, do jaké data splňují klíčová kritéria přiřaditelnosti, čitelnosti, současnosti, originality, přesnosti, úplnosti, bezpečnosti a spolehlivosti tak, aby byla vhodná pro daný účel.

New Glossary Terms

Data Acquisition Tool (DAT) – nástroj pro sběr dat

- 👁️ Papírový nebo elektronický nástroj určený ke sběru dat a souvisejících metadat v KH podle protokolu a k hlášení dat zadavateli.
- 👁️ Původcem dat může být člověk (např. účastník nebo personál KH), přístroj (např. nositelná elektronika a senzory) nebo počítačový systém, ze kterého byl proveden elektronický přenos dat z jednoho systému do druhého (např. extrakce dat z elektronického zdravotního záznamu nebo laboratorního systému).
- 👁️ Příklady DAT zahrnují mimo jiné CRF, technologie interaktivní odezvy (IRT), hodnocení klinických výsledků (COA), včetně výsledků hlášených pacientem (PRO) a nositelná zařízení, bez ohledu na použítá média.

New Glossary Terms

Metadata

- ☞ Metadata jsou strukturované informace, které popisují, vysvětlují nebo jinak usnadňují získávání, používání nebo správu dat. Pro účely tohoto pokynu jsou relevantní metadata potřebná k tomu, aby bylo možné náležitě vyhodnotit průběh studie.

Reference Safety Information (RSI)

- ☞ Kumulativní seznam nežádoucích účinků, které se očekávají u hodnoceného přípravku podávaného účastníkům KH. RSI je uveden v IB nebo v alternativních dokumentech v souladu s platnými regulačními požadavky.

New Glossary Terms

Service Provider

- Osoba nebo organizace (komerční, akademická nebo jiná) poskytující službu využívanou zadavatelem nebo zkoušejícím k provádění činností souvisejících s klinickým hodnocením.

Signature

- Jedinečná značka, symbol nebo záznam provedený, přijatý nebo autorizovaný fyzickou osobou v souladu s platnými regulačními požadavky a/nebo praxí k vyjádření vůle a umožnění ověření podpisované osoby (tj. **stanovení vysokého stupně jistoty, že záznam byl podepsán správnou podepisující osobou**). Podpis může být fyzický nebo elektronický.

ADR – Adverse Drug Reaction

- 👁 In the pre-approval clinical experience with a new investigational product or its new usages (particularly as the therapeutic dose(s) may not be established): unfavourable and unintended responses, such as a sign (e.g., laboratory results), symptom or disease related to any dose of a medicinal product where a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is a reasonable possibility. The level of certainty about the relatedness of the adverse drug reaction to an investigational product will vary. If the ADR is suspected to be medicinal product-related with a high level of certainty, it should be included in the reference safety information (RSI) and/or the Investigator's Brochure (IB).
- 👁 For marketed medicinal products: a response to a drug that is noxious and unintended and that occurs at doses normally used in humans for prophylaxis, diagnosis or therapy of diseases or for modification of physiological function.
- 👁 Přidává konkrétní příklady, doplněno o škálu jistoty, velká míra jistoty – uvádět v RSI nebo IB

Závěr

- 👁 Cílem poslední revize R3 je:
- ✓ přizpůsobit pravidla KH současným vědeckým a technologickým podmínkám
 - ✓ dává důraz na nový přístup k managementu kvality
 - ✓ reflektuje moderní technologie v oblasti dat, sběru informací i dálkového monitorování
 - ✓ použitelná nejen pro tradiční KH léčiv, ale i pro inovativní přístupy (např. real-world data nebo adaptivní designy)
 - ✓ jasněji vymezuje role a odpovědnosti sponzora, zkoušejícího i etických komisí
 - ✓ klade velký důraz na sledování bezpečnostních dat a jejich předávání
 - ✓ jasně vymezuje odpovědnosti při delegování činností, požadavky na odbornou kvalifikaci nejen zkoušejících, ale celého studijního týmu a podporu průběžného vzdělávání

ICH E6(R3) tak přináší modernější, pružnější rámec, který podporuje efektivní a etické provádění klinických hodnocení ve stále se vyvíjejícím prostředí klinického výzkumu.



Máte zkušenost se SÚKL?

Podělte se o ni s námi!

Snažíme se zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.
Budeme rádi za vaši zpětnou vazbu vyplněním dotazníku.

Předem děkujeme za spolupráci a čas věnovaný odpovědím.

DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI





DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.gov.cz

datová schránka: qwfa2m

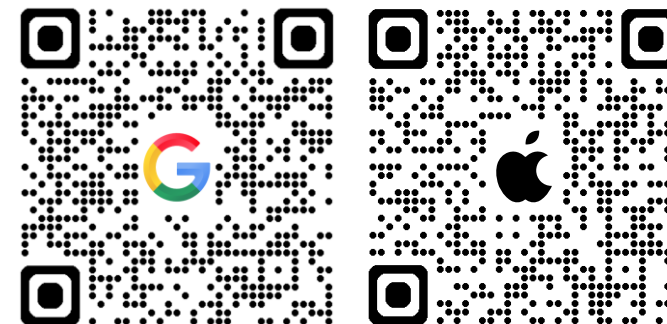
sukl.gov.cz

Máte aplikaci eRecept?

Aplikace navíc nabízí i benefity pro pacienty, např. možnost přístupu ke všem údajům o své elektronické preskripci, včetně lékového záznamu a nastavení souhlasů k němu.

Upozorňujeme, že při aktivaci aplikace budete vyzváni k ověření vaší identity prostřednictvím identity občana.

STÁHNĚTE ZDE



Užité zkratky

KH – klinické hodnocení

IB – Investigator's Brochure

GCP – Good Clinical Practice

SKP – správná klinická praxe

LP – léčivý přípravek (IMP)

IMP – Investigational Medicinal Product

EK / IEC – nezávislá etická komise

NÚ – nežádoucí účinek

AE – Adverse Event

SAE – Serious Adverse Event

NP – nežádoucí příhoda

RSI – Reference Safety Information

CAPA – Corrective Action vs Preventive Action

DSUR – Development Safety Update Report

SmPC – souhrn údajů o přípravku

SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

SM – Substantial Modification = podstatný dodatek

SP – standardní postup

PI – Principal Investigator

CV – životopis

IP/IS – Informace pro účastníky a informovaný souhlas

ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products

FIH – First-in-Human

IDMC – Independent Data Monitoring Committee

RA – Regulatory Authority

AR – Assessment Report

CRF – Case Report Form